



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: CUBERES ALTISEN et al.

Group No.:

Serial No.: 10/804,558

Filed: March 19, 2004

Examiner:

For: SUBSTITUTED AZETIDINE COMPOUNDS, THEIR  
PREPARATION AND USE AS MEDICAMENTS

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

**TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY**

Attached please find the certified copy of the foreign application from which priority is claimed for this case:

Country : Spain  
Application Number : 200400379  
Filing Date : February 17, 2004

**WARNING:** "When a document that is required by statute to be certified must be filed, a copy, including a photocopy or facsimile transmission of the certification is not acceptable." 37 CFR 1.4(f) (emphasis added.)

  
\_\_\_\_\_  
SIGNATURE OF ATTORNEY

Reg. No.: 44,004

Geza C. Ziegler, Jr.

Tel. No.: (203) 259-1800

Type or print name of attorney

Perman & Green, LLP

Customer No.: 2512

P.O. Address

425 Post Road, Fairfield, CT 06824

NOTE: The claim to priority need be in no special form and may be made by the attorney or agent if the foreign application is referred to in the oath or declaration as required by ☐ 1.63.

(Transmittal of Certified Copy [5-4])



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGIA



## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200400379, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 17 de Febrero de 2004.

Madrid, 20 de Abril de 2004

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

  
CARMEN LENCE PEÑA

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

BEST AVAILABLE COPY

1  
2000-01-01

THIS PAGE BLANK (USPTO)



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

**P200400379**

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Dpto. SECRETARÍA GENERAL

REGISTRO

Panamá, 1 - Madrid 28071

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

**MADRID**

**28**

(1) MODALIDAD:

☒ **PATENTE DE INVENCION**

☐ **MODELO DE UTILIDAD**

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**

NOMBRE

NACIONALIDAD

**ESPAÑOLA**

CÓDIGO PAÍS

**ES**

DNI/CIF

**A-08037236**

CNAE

PYME

**4**

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO **Avd. Mare de Deu de Montserrat 221**

LOCALIDAD **BARCELONA**

PROVINCIA **BARCELONA**

PAÍS RESIDENCIA **ESPAÑA**

NACIONALIDAD **española**

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL **08041**

CÓDIGO PAÍS **ES**

CÓDIGO PAÍS **ES**

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO  
PAÍS

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☐ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☐ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

**COMPUESTOS AZETIDINICOS SUSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.**

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO  
PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE / REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

**ANGEL DAVILA BAZ 544/4 (c/Goya No.11, 28001 MADRID)**

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: **71 PRV**

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: **29 PRV**

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☐ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS: **PRESENTACION PROVISIONAL**

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

(12)

## SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

200400379

(31) NÚMERO		DATOS DE PRIORIDAD		(33) PAÍS	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN
		(32) FECHA			(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
(71) SOLICITANTE (S) <b>LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.</b>					
DOMICILIO <b>Av. Mare de Deu de Montserrat 221, 08041 BARCELONA</b>					NACIONALIDAD <b>ESPAÑOLA</b>
(72) INVENTOR (ES)					
(51) Int. Cl.				GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)	
(54) TÍTULO DE LA INVENCION <b>COMPUESTOS AZETIDINICOS SUSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.</b>					
(57) RESUMEN					

## Compuestos azetidínicos sustituidos, su preparación y su aplicación como medicamentos

La presente invención se refiere a compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), a métodos para su preparación, a medicamentos que comprenden estos compuestos así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de humanos y animales.

Los cannabinoides son compuestos derivados de la planta cannabis sativa, generalmente conocida como marihuana. El compuesto químico más activo de los cannabinoides de origen natural es el tetrahidrocannabinol (THC), particularmente  $\Delta^9$ -THC.

Estos cannabinoides de origen natural, así como sus análogos sintéticos, promueven sus efectos fisiológicos a través de la unión a receptores acoplados a la proteína G, los denominados receptores de cannabinoides.

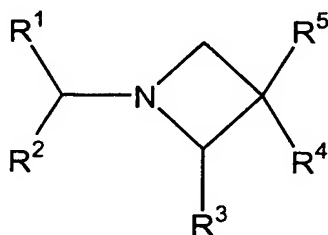
En la actualidad, se han identificado y clonado dos claros tipos de receptores que se unen a los cannabinoides tanto naturales como sintéticos. Estos receptores, designados CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, están implicados en una serie de procesos fisiológicos y fisiopatológicos en humanos y animales, por ej. procesos relacionados con el sistema nervioso central, sistema inmunológico, sistema cardiovascular, sistema endocrino, sistema respiratorio, tracto gastrointestinal o reproducción, como se describe por ej. en Hollister, Pharm. Rev. 38, 1986, 1-20; Reny y Singha, Prog. Drug. Res., 36, 71-114, 1991; Consroe and Sandyk, en Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. y Barthe A. Eds., CRC Press, 1992.

Por tanto, los compuestos que presenten alta afinidad de enlace a estos receptores de cannabinoides y que sean adecuados para modular estos receptores son útiles para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con los receptores de cannabinoides.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención fue proporcionar nuevos compuestos adecuados, en particular, como sustancias activas en medicamentos, preferiblemente en medicamentos para la modulación de los receptores cannabinoides, particularmente receptores cannabinoides 1 (CB<sub>1</sub>). Preferiblemente dichos medicamentos deberían ser adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con el sistema nervioso central, el sistema inmunológico, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o la reproducción en humanos y/o animales.

Dicho objetivo se logró proporcionando los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I presentada a continuación, estereoisómeros, N-óxidos correspondientes, sales correspondientes y solvatos correspondientes. Sorprendentemente, se ha observado que estos compuestos presentan una alta afinidad por los receptores cannabinoides, particularmente por el receptor CB<sub>1</sub> y son por tanto adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de varios trastornos relacionados con el sistema nervioso central, el sistema inmunológico, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o la reproducción en humanos y/o animales, preferiblemente humanos incluyendo recién nacidos, niños y adultos.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos la presente invención se refiere a compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I,



I

en la cual

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

5  $R^2$  representa un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido,

10  $R^3$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o  
15 enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado, con la condición de que  $R^3$  se enlace con el anillo azetidínico a través de un átomo de carbono,

20  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo lineal o ramificado, o un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

$R^5$  representa un grupo  $-O-SO_2-R^6$ , un grupo  $-NH-CO-R^7$ , un grupo  $-NH_2$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$ , un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$  o un grupo  $-O-CO-R^{11}$ ,

25  $R^6$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo,  
30 el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado,

R<sup>7</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, 5  
conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o  
enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo  
opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un  
sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o  
10 ramificado,

R<sup>8</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, 15  
conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o  
enlazarse vía un grupo alquileo lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de  
puente mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo  
opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un  
20 sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o  
ramificado,

R<sup>9</sup> representa un grupo -SO<sub>2</sub>-R<sup>12</sup>, un grupo -CO-R<sup>13</sup>, un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 25  
cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como  
miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o  
policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado y/o estar en forma  
de puente mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o  
30 heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado  
con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo,

R<sup>10</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o

insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileno lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquileno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileno lineal o ramificado,

10  $R^{11}$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileno lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquileno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileno lineal o ramificado,

20  $R^{12}$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileno lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquileno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileno lineal o ramificado,

$R^{13}$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido,

- conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo
- 5 opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado,
- 10 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes,
- 15 con la condición de que compuestos de fórmula general I, en los cuales  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno un grupo fenilo no sustituido,  $R^5$  representa un grupo  $-O-SO_2-$   $R^6$  y  $R^6$  representa un grupo metilo, sean excluidos.
- 20 Un sistema anular mono- o policíclico según la presente invención significa un anillo hidrocarbonado mono- o policíclico que puede ser saturado, insaturado o aromático. Si el sistema anular es policíclico, cada uno de sus diferentes anillos puede mostrar un grado de saturación distinto, es decir, puede ser saturado, insaturado o aromático. Opcionalmente cada uno de los anillos del sistema anular mono- o
- 25 policíclico puede contener uno o más heteroátomos como miembros del anillo, que puede(n) ser idéntico(s) o diferente(s) y que puede(n) seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en N, O, S y P, más preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O y S. Preferiblemente el sistema anular policíclico puede comprender dos anillos que están condensados. Los anillos del sistema anular
- 30 mono- o policíclico tienen preferiblemente 5 o 6 miembros.
- El término "condensado", según la presente invención, significa que un anillo o un sistema anular está unido a otro anillo o sistema anular. por lo que los términos "anillado" o "anelado" también son utilizados por los expertos en el arte de la técnica para designar este tipo de unión.

- Si uno o más de los residuos  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$ - $R^{13}$  representa o comprende un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo, alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, oxo, amino, carboxi, amido, ciano, nitro,  $-SO_2NH_2$ , alquilo  $-CO-C_{1-4}$ , alquilo  $-SO-C_{1-4}$ , alquilo  $-SO_2-C_{1-4}$ , alquilo  $-NH-SO_2-C_{1-4}$ , en el cual el alquilo  $C_{1-4}$  puede en cada caso ser lineal o ramificado, y un grupo fenilo, más preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, metilo, etilo, oxo,  $CF_3$  y un grupo fenilo.
- Si uno o más de los residuos  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$ - $R^{13}$  representa o comprende un grupo cicloalifático, que contiene uno o más heteroátomos como miembros del anillo, a menos que se defina lo contrario, cada uno de estos heteroátomos puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en N, O y S.
- El grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, se puede seleccionar preferiblemente entre el grupo consistente en Ciclopropil, Ciclobutil, Ciclopentil, Ciclohexil, Cicloheptil, Ciclooctil, Ciclopentenil, Ciclohexenil, Cicloheptenil, Ciclooctenil, Pirrolidinil, Piperidinil, Piperazinil, Homo-Piperazinil y Morfolinil.

- Si uno o más de los residuos  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$ - $R^{13}$  comprende un sistema anular mono- o policíclico, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo, alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, amino, carboxi, oxo, amido, ciano, nitro,  $-SO_2NH_2$ , alquilo  $-CO-C_{1-4}$ , alquilo  $-SO-C_{1-4}$ , alquilo  $-SO_2-C_{1-4}$ , alquilo  $-NH-SO_2-C_{1-4}$ , en el cual el alquilo  $C_{1-4}$  puede en cada caso ser lineal o ramificado, y un grupo fenilo, más preferiblemente

seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CF<sub>3</sub>, oxo y un grupo fenilo.

Si uno o más de los residuos R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>-R<sup>13</sup> comprende un grupo arilo, que está  
 5 sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alquilo -CO-C<sub>1-6</sub>, un grupo ciano, un grupo carboxi, un  
 10 grupo alquilo -CO-O-C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, un grupo -CO-NH-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, un grupo alquilo S-C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo -SO-C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilenilo -C<sub>1-6</sub>- alquilo S-C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilenilo -C<sub>1-6</sub>- alquilo SO-C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilenilo-C<sub>1-6</sub>- alquilo SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más grupos hidroxilo y un grupo alquilenilo -C<sub>1-6</sub>-NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>,

15 en el cual R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes y/o  
 20 que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo -CO-O-C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo alquilenilo C<sub>1-6</sub> -  
 25 cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo alquilenilo C<sub>1-6</sub> -alquilo O-C<sub>1-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más grupos hidroxilo, o R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup> junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo  
 30 alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo -CO-C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo -CO-O- C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo -CO-NH- C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo -CS-NH- C<sub>1-6</sub>, un grupo oxo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquilenilo C<sub>1-6</sub> -alquilo O-C<sub>1-6</sub> y un grupo -CO-NH<sub>2</sub> y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional  
 35 seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y

en el cual  $R^E$ ,  $R^F$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^E$  y  $R^F$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo.

Grupos arilo preferidos, que pueden estar al menos opcionalmente monosustituidos, son fenilo y naftilo.

Si uno o más de los residuos  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$ - $R^{13}$  representa o comprende un grupo heteroarilo, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un - grupo alquilo  $CO-C_{1-6}$ , un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo  $-CO-NR^A R^B$ , un grupo  $-CO-NH-NR^C R^D$ , un grupo alquilo  $S-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-SO-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $SO_2-C_{1-6}$ , un grupo alquilenos  $C_{1-6}$  -alquilo  $S-C_{1-6}$ , un grupo alquilenos  $C_{1-6}$  -alquilo  $SO-C_{1-6}$ , un grupo alquilenos  $C_{1-6}$  -alquilo  $SO_2-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo y un grupo alquilenos  $-C_{1-6}-NR^E R^F$ ,

en el cual  $R^A$ ,  $R^B$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^A$  y  $R^B$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

$R^C$ ,  $R^D$ , idénticos o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alquilenos  $C_{1-6}$  -cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alquilenos  $C_{1-6}$  -alquilo  $O-C_{1-6}$  o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo, o  $R^C$ ,  $R^D$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede ser al menos monosustituido por uno o más

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-NH-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CS-NH-C_{1-6}$ , un grupo oxo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  alquilo  $O-C_{1-6}$  y un grupo  $-CO-NH_2$  y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y

en el cual  $R^E$ ,  $R^F$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^E$  y  $R^F$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

Los heteroátomos, que están presentes como miembros del anillo en el radical heteroarilo, pueden, a menos que se defina lo contrario, seleccionarse independientemente del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro.

Grupos heteroarilo adecuados, que pueden estar al menos opcionalmente monosustituidos, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en tienil, furil, pirrolil, piridinil, imidazolil, pirimidinil, pirazinil, indolil, quinolinil, isoquinolinil, benzo[1,2,5]-tiodiazolil, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanil, imidazo[2,1-b]tiazolil y pirazolil, más preferiblemente del grupo consistente en tienil-, benzo[1,2,5]-tiodiazolil, benzo[b]tiofenilo, imidazo[2,1-b]tiazolil y pirazolil.

Si uno o más de los residuos  $R^3$  y  $R^6-R^{13}$  representa o comprende un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo consistente en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro,  $-SO_2NH_2$ , alquilo  $-CO-C_{1-4}$ , alquilo  $-SO-C_{1-4}$ , alquilo  $-SO_2-C_{1-4}$ , alquilo  $-NH-SO_2-C_{1-4}$ , en el cual el alquilo  $C_{1-4}$  puede en cada caso ser lineal o ramificado, y un grupo fenilo, más

- preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, F, Cl, Br, metoxi, etoxi,  $\text{CF}_3$  y un grupo fenilo.

- 5 Grupos alifáticos saturados o insaturados, lineales o ramificados, que pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, iso-butil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, n-hexil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, vinil, etinil, propenil, propinil, butenil y butinil.
- 10 Si cualquiera de los residuos  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^6\text{-R}^{13}$  comprende un grupo alquileo lineal o ramificado, a menos que se defina lo contrario, dicho grupo alquileo puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en metileno ( $-(\text{CH}_2)-$ ), etileno ( $-(\text{CH}_2)_2-$ ), n-propileno ( $-(\text{CH}_2)_3-$ ), isopropileno ( $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ), n-butileno ( $-(\text{CH}_2)_4-$ ), n-pentileno ( $-(\text{CH}_2)_5-$ ), n-hexileno ( $-(\text{CH}_2)_6-$ ), n-heptileno ( $-(\text{CH}_2)_7-$ ), n-octileno ( $-(\text{CH}_2)_8-$ ), n-nonileno ( $-(\text{CH}_2)_9-$ ) y n-decileno ( $-(\text{CH}_2)_{10}-$ ), más preferiblemente del grupo consistente en ( $-(\text{CH}_2)-$ ), etileno ( $-(\text{CH}_2)_2-$ ), n-propileno ( $-(\text{CH}_2)_3-$ ), isopropileno ( $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ) y n-butileno ( $-(\text{CH}_2)_4-$ ).
- 20 Son preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $\text{R}^1$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alquilo  $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ , un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo  $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ , un grupo  $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ , un grupo  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ , un grupo alquilo  $\text{S}-\text{C}_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-\text{SO}-\text{C}_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ , un grupo alquileo  $-\text{C}_{1-6}$  alquilo  $\text{S}-\text{C}_{1-6}$ , un grupo alquileo  $-\text{C}_{1-6}$ -alquilo  $-\text{SO}-\text{C}_{1-6}$ , un grupo alquileo  $-\text{C}_{1-6}$ -alquilo  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxil y un grupo alquileo  $-\text{C}_{1-6}-\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$ ,
- 30

en el cual  $\text{R}^{\text{A}}$ ,  $\text{R}^{\text{B}}$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o  $\text{R}^{\text{A}}$  y  $\text{R}^{\text{B}}$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al

menos monosustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes, y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

- 5  $R^C$ ,  $R^D$ , idénticos o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alquilenos  $C_{1-6}$  - cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alquilenos  $C_{1-6}$  -alquilo  $O-C_{1-6}$  o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo, o  $R^C$ ,  $R^D$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o
- 10 bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-NH-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CS-NH-C_{1-6}$ , un grupo oxo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquilenos  $C_{1-6}$  -alquilo  $O-C_{1-6}$  y un
- 15 grupo  $-CO-NH_2$  y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y

- en el cual  $R^E$ ,  $R^F$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo
- 20  $C_{1-6}$ , o  $R^E$  y  $R^F$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

- 25 preferiblemente  $R^1$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo formilo, un
- 30 grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo carboxi,

- más preferiblemente  $R^1$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del
- 35 grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un

grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, más preferiblemente aún  $R^1$  representa un grupo fenilo, que está sustituido por un átomo de cloro en la posición 4,

- 5 y los residuos  $R^2$ - $R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales
- 10 correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- También se prefiere los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^2$  representa un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado
- 15 con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido,
- 20 preferiblemente  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alquilo  $-CO-C_{1-6}$ , un grupo ciano, un grupo carboxi,
- 25 un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo  $-CO-NR^A R^B$ , un grupo  $-CO-NH-NR^C R^D$ , un grupo alquilo  $S-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-SO-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-SO_2-C_{1-6}$ , un grupo alquilenilo  $-C_{1-6}-$  alquilo  $S-C_{1-6}$ , un grupo alquilenilo  $-C_{1-6}-$  alquilo  $-SO-C_{1-6}$ , un grupo alquilenilo  $-C_{1-6}-$  alquilo  $-SO_2-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo y un grupo alquilenilo  $-C_{1-6}-NR^E R^F$ ,
- 30 en el cual  $R^A$ ,  $R^B$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^A$  y  $R^B$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes y/o

que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

- 5  $R^C$ ,  $R^D$ , idénticos o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alquileno  $C_{1-6}$ -cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alquileno  $C_{1-6}$  alquilo  $O-C_{1-6}$  o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo, o  $R^C$ ,  $R^D$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o
- 10 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-NH-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CS-NH-C_{1-6}$ , un grupo oxo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquileno  $C_{1-6}$  - alquilo  $-O-C_{1-6}$  y un
- 15 grupo  $-CO-NH_2$  y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y

- 20 en el cual  $R^E$ ,  $R^F$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^E$  y  $R^F$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

- 25 más preferiblemente  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi,
- 30 más preferiblemente aún  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está sustituido por un átomo de cloro en la posición 4,

- 35 y  $R^1$  y  $R^3$ - $R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros,

preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 5 También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^3$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado,

- preferiblemente  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, no sustituido, más preferiblemente aún  $R^3$  representa un grupo metilo,

- 25 y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$ - $R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

Otros compuestos preferidos de fórmula general I indicada anteriormente son compuestos en los cuales  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo de 5 o 6

miembros, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente aún  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, y  $R^1-R^3$  y  $R^5-R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^5$  representa un grupo  $-O-SO_2-R^6$ , un grupo  $-NH-CO-R^7$ , un grupo  $-NH_2$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$  o un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$ , preferiblemente  $R^5$  representa un grupo  $-O-SO_2-R^6$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$  o un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$ , y  $R^1-R^4$  y  $R^6-R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

También se consideran preferentes los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^6$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^6$  representa un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  opcionalmente al menos monosustituido o un

- grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, en el cual los respectivos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo
- 5 hidroxí, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo carboxi, más preferiblemente  $R^6$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, y
- 10  $R^1$ - $R^5$  y  $R^7$ - $R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales
- 15 correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- Además, resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^7$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo
- 20 cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el
- 25 cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^7$  representa un grupo alquilo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$  saturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, más
- 30 preferiblemente  $R^7$  representa un grupo alquilo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$  saturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, en la cual, en cada caso, los sustituyentes se seleccionan, independientemente unos de otros, entre el grupo consistente en un átomo de flúor,

- un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, y  $R^1$ - $R^6$  y  $R^8$ - $R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una
- 5 mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 10 También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^8$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo
- 15 como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular
- 20 mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^8$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un
- 25 sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$
- 30 lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^8$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo

- 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún  $R^8$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo
- 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo, y  $R^1$ - $R^7$  y  $R^9$ - $R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^9$  representa un grupo  $-SO_2-R^{12}$ , un grupo  $-CO-R^{13}$ , un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo
- opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede ser enlazado por un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado y/o en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular

- mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$ , preferiblemente  $R^9$  representa un grupo  $-SO_2-R^{12}$ , un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-2}$ , más preferiblemente  $R^9$  representa un grupo  $-SO_2-R^{12}$ , un
- 5 grupo alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo fenilo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-2}$  y/o estar sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, y  $R^1-R^8$  y  $R^{10}-R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros,
- 10 preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 15 También se prefieren los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^{10}$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos
- 20 monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos
- 25 monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^{10}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$ , que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo,
- 30 el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede

enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^{10}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún  $R^{10}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo, y  $R^1$ - $R^9$  y  $R^{11}$ - $R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30

Además, se prefieren los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^{11}$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos

- monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-5}$  lineal o
- 5 ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^{11}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo
- 10 menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente
- 15 al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^{11}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo
- 20 naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente
- 25 al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún  $R^{11}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo
- 30 alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el

cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo, y los  
5 residuos  $R^1$ - $R^{10}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus  
10 sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^{12}$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo  
15 cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-5}$   
20 lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^{12}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente  
25 por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros  
30 opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^{12}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo

naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún  $R^{12}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo

opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo, y los

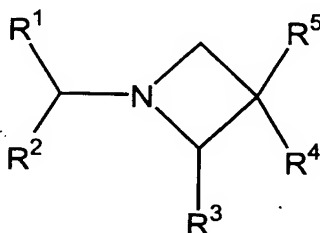
residuos  $R^1$ - $R^{11}$  y  $R^{13}$  tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I, en la cual  $R^{13}$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, o un grupo

- arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^{13}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^{13}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún  $R^{13}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo, y  $R^1$ - $R^{12}$  tienen la significación indicada

- anteriormente opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos
- 5 correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

Particularmente preferidos son compuestos de fórmula general I,



10

en la cual

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo, que está monosustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en la posición 4 del anillo fenilo,

15

R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo, que está monosustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en la posición 4 del anillo fenilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, no sustituido, preferiblemente un grupo metilo,

20

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, un grupo -NH-CO-R<sup>7</sup>, un grupo -NH<sub>2</sub>, un grupo -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, o un grupo -NR<sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>

25

R<sup>6</sup> representa un anillo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,

R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado, un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado, que está al menos parcialmente fluorado, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno o más átomos de flúor,

5

R<sup>8</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado,

un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo fenilo no sustituido, un grupo formilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo bencilo y un grupo fenoxi, que está opcionalmente monosustituido por un átomo de bromo en su posición 4,

10

un grupo naftilo, que puede enlazarse vía un grupo metileno o etileno,

15

un grupo Benzo[b]tiofeno, que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos metil y/o uno o más átomos de cloro,

un grupo pirazol, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo fenilo,

20

un grupo imidazo[2,1-b]tiazol, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de cloro,

un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol, un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, o un grupo bencilo,

25

R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-5</sub>, preferiblemente un grupo metilo, un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro, un grupo bencilo, en el cual el anillo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro, o un grupo -SO<sub>2</sub>-R<sup>12</sup>,

30

R<sup>10</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,

R<sup>12</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-5</sub>, preferiblemente un grupo metilo, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,

5

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10

Muy particularmente preferidos son los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I indicada anteriormente, seleccionados del grupo consistente en

15

[1] Éster del ácido 4-fluoro-bencensulfónico 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-trans-2-metil-3-azetidinol,

[2] N-((2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida,

20

[3] (2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-3-azetidinamina,

[4] Amida del ácido {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} hexanoico,

25

[5] N-((2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il)-4-fluoro-bencensulfonamida,

[6] Amida del ácido {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} 2-tiofen sulfónico

30

[7] Amida del ácido {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} ciclohexancarboxílico,

- [8] Amida del ácido {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} butan-1-sulfónico,
- 5 [9] N-{(2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzamida,
- [10] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido naftalen-2-sulfónico,
- 10 [11] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido bifenil-4-sulfónico,
- [12] 4-Acetil-N-{trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-bencensulfonamida,
- 15 [13] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-(4-bromo-fenoxi)-bencensulfonamida,
- [14] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-metilsulfonylbencensulfonamida,
- 20 [15] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfónico,
- [16] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico,
- 25 [17] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico,
- 30 [18] N-{ trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-3,5-diclorobencensulfonamida,

- [19] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 2-naftaleno-1-il- etansulfónico,
- 5 [20] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-fenilo-metilsulfonamida,
- [21] N-{ trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-il)-metilsulfonamida,
- 10 [22] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido naftaleno-1-sulfónico,
- [23] N-{ trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-fenoxi-bencensulfonamida,
- 15 [24] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- [25] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico,
- 20 [26] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- [27] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-metil-4-fluoro-bencensulfonamida,
- 25 [28] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-(4-fluoro-bencil)-4-fluoro-bencensulfonamida,
- 30 [29] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-propil-4-fluoro-bencensulfonamida,

[30] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-4-fluoro-bencensulfonamida,

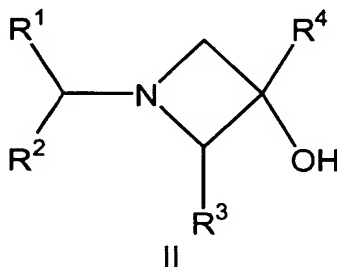
[31] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-bis (4-fluoro-bencensulfonamida),

[32] N-((trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il)-4-fluoro-bencensulfonamida, y

[33] N-((2R,3S)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il)-4-fluoro-bencensulfonamida;

opcionalmente en forme de un N-óxido, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

Otro aspecto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I indicada anteriormente y sus estereoisómeros correspondientes, según el cual al menos un compuesto de fórmula general II,



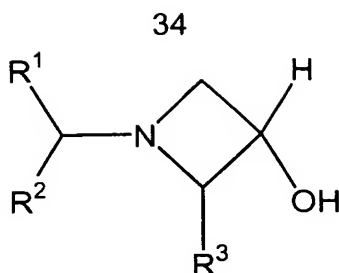
en la cual R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> tienen la significación indicada anteriormente, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> o X<sup>2</sup>-CO-R<sup>11</sup>, en la cual R<sup>6</sup> y R<sup>11</sup> tienen la significación indicada anteriormente y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan grupos salientes adecuados, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una base, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R<sup>5</sup> representa un grupo -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> o un grupo -O-CO-R<sup>11</sup>, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

y opcionalmente al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente, en el cual R<sup>5</sup> representa un grupo -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> o un grupo -O-CO-R<sup>11</sup>, reacciona con

amoniaco, para obtener un compuesto de fórmula general I, en la cual  $R^5$  representa un grupo  $-NH_2$ , y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

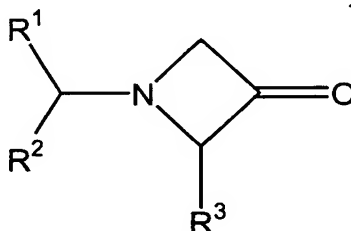
- 5 y opcionalmente al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente, en el cual  $R^5$  representa un grupo  $-NH_2$ , reacciona con al menos un compuesto de fórmula general  $X^3-COR^7$ ,  $X^4-SO_2-R^8$  o  $X^5-SO_2-R^{10}$ , en la cual  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^{10}$  tienen la significación indicada anteriormente y  $X^3$ ,  $X^4$  y  $X^5$  son grupos salientes adecuados, en un medio de reacción, opcionalmente en presencia de al menos una base, para
- 10 obtener un compuesto de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^5$  representa un grupo  $-NH-CO-R^7$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$  o un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$  con  $R^9$  representando un átomo de hidrógeno, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),
- 15 y opcionalmente al menos un compuesto de fórmula general I, en la cual  $R^5$  representa un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$  con  $R^9$  representando un átomo de hidrógeno, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general  $X^6-R^9$ , en la cual  $R^9$  tiene la significación indicada anteriormente excepto por un átomo de hidrógeno y  $X^6$  es un grupo saliente, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I
- 20 indicada anteriormente, en la cual  $R^5$  representa un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$ , y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

o, según el cual al menos un compuesto de fórmula general III,



III

- 5 en la cual  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno y  $R^1$ - $R^3$  tienen la significación indicada anteriormente, se oxida para obtener al menos un compuesto de fórmula general IV,

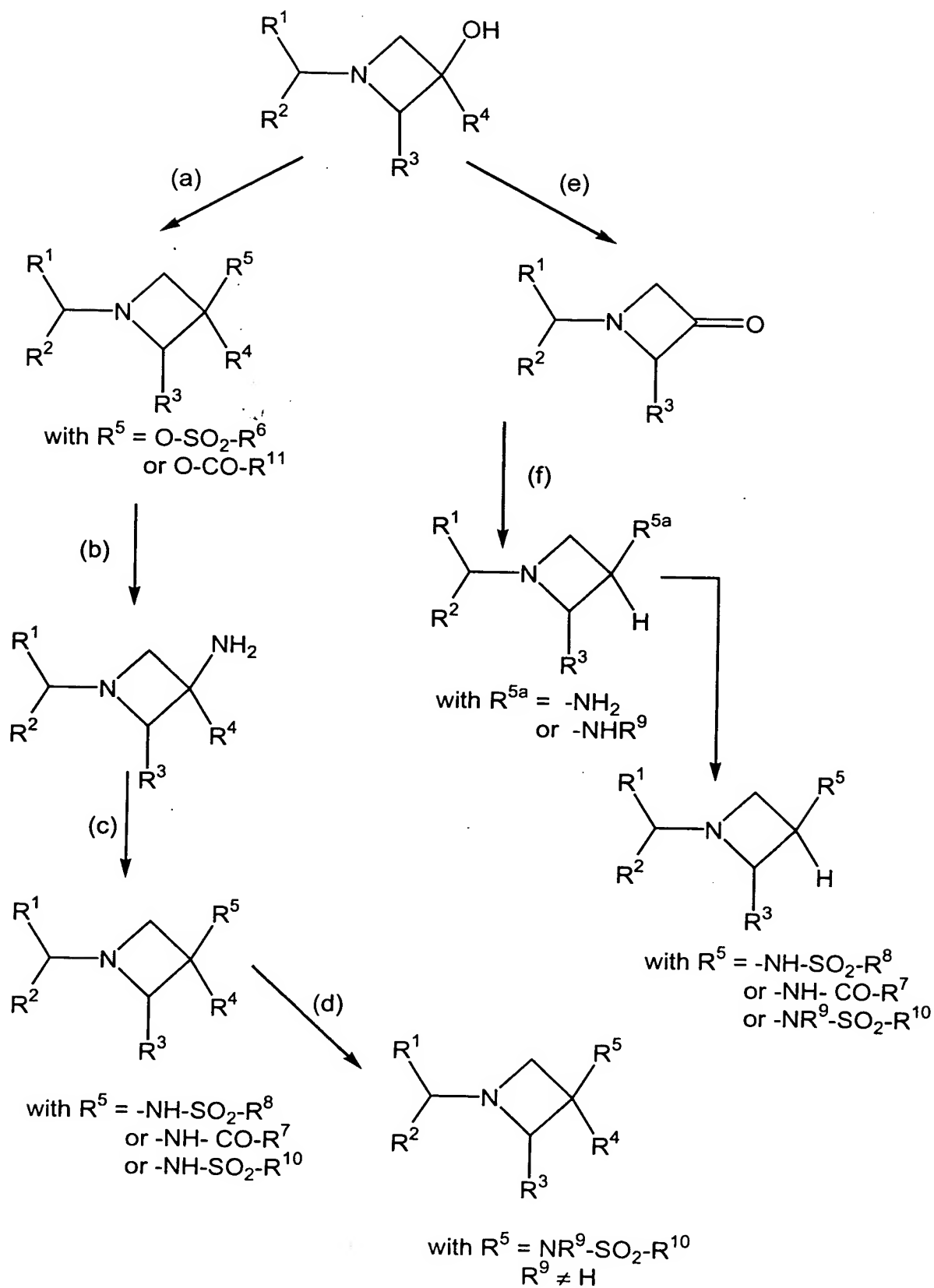


IV

10

- en la cual  $R^1$ - $R^3$  tienen la significación indicada anteriormente, que es opcionalmente purificado y/u opcionalmente aislado, y reacciona con al menos un compuesto de fórmula general  $R^{5a}H$ , en la cual  $R^{5a}$  representa un grupo  $-NH_2$  o un grupo  $-NHR^9$ ,
- 15 en la cual  $R^9$  tiene la significación indicada anteriormente, el compuesto resultante es opcionalmente purificado y/u opcionalmente aislado y opcionalmente reacciona con al menos un compuesto de fórmula general  $X^3-CO-R^7$ ,  $X^4-SO_2-R^8$  o  $X^5-SO_2-R^{10}$ , en la cual  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^{10}$  tienen la significación indicada anteriormente y  $X^3$ ,  $X^4$  y  $X^5$  representan un grupo saliente, en un medio de reacción, opcionalmente en
- 20 presencia de al menos una base, para obtener un compuesto de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual  $R^5$  representa un grupo  $-NH_2$ , un grupo  $-NH-CO-R^7$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$ , o un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$ , que es opcionalmente purificado y/o aislado. Dicho proceso inventivo se ilustra también en el siguiente esquema 1:

## Esquema 1:



Preferiblemente se realiza el paso (a) del esquema 1 en uno o más disolventes orgánicos como medio de reacción. Disolventes adecuados incluyen, sin limitarse a , disolventes orgánicos halogenados, preferiblemente clorados como diclorometano o cloroformo y éteres lineales o cíclicos, como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o 1,1-dimetoxietano. La temperatura de reacción así como la duración de la reacción pueden variar ampliamente. La temperatura de reacción óptima y la duración de una reacción determinada pueden determinarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Temperaturas de reacción preferidas son 0-30 °C, preferiblemente 15-25 °C. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar de aproximadamente 10 minutos a 3 días.

Bases adecuadas para su uso en el paso (a) incluyen bases orgánicas como trietilamina o piridina así como bases inorgánicas como hidróxido sódico o hidróxido potásico. También pueden utilizarse mezclas de una o más bases orgánicas y/o una o más bases inorgánicas.

Los grupos salientes  $X^1$  y  $X^2$  pueden ser de cualquier tipo conocido en el arte de la técnica para este tipo de reacción. Preferiblemente el grupo saliente es un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de cloro o bromo.

Medios de reacción adecuados para la reacción con amoniaco según el paso (b) del esquema 1 incluyen, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, isopropanol o mezclas de al menos dos de estos alcoholes. El amoniaco se añade preferiblemente como una solución concentrada, preferiblemente acuosa.

La temperatura de reacción, la presión así como la duración de la reacción pueden variar ampliamente. Las condiciones óptimas pueden determinarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica. Temperaturas de reacción preferidas oscilan entre temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 15-25 °C, al punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar, por ejemplo de aproximadamente 10 minutos a 3 días.

Obviamente, la reacción también puede llevarse a cabo en un reactor a temperaturas y presión elevadas. En el paso (b) se utilizan preferiblemente compuestos de fórmula general I, en la cual  $R^5$  representa un grupo  $-O-SO_2-R^6$  con  $R^6$  representando un grupo metilo.

Los pasos de reacción (c) y (d) del esquema 1 también pueden realizarse en condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica. Un medio de reacción adecuado utilizado en estos pasos de reacción comprende preferiblemente uno o más disolventes orgánicos.

5

Los disolventes adecuados incluyen, sin limitarse a ellos, los disolventes orgánicos halogenados, preferiblemente clorados como diclorometano o cloroformo y éteres lineales o cíclicos, como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o 1,1-dimetoxietano. La temperatura de reacción así como la duración de la reacción puede variar

10

ampliamente. Las condiciones óptimas para una reacción determinada pueden determinarse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Temperaturas de reacción preferidas son 0-30 °C, preferiblemente 15-25 °C. Los tiempos de reacción adecuados varían, por ej. de aproximadamente 10 minutos a 3 días.

15

Bases adecuadas que pueden estar presentes durante los pasos de reacción (c) y (d) incluyen bases orgánicas como trietilamina o piridina así como bases inorgánicas como hidróxido sódico o hidróxido potásico. También pueden utilizarse mezclas de una o más bases orgánicas y/o una o más bases inorgánicas.

20

Los grupos salientes  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  y  $X^6$  pueden ser de cualquier tipo conocido en el arte de la técnica para este tipo de reacción. Preferiblemente el grupo saliente es un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de cloro o bromo.

25

La preparación de compuestos de fórmula general IV según el paso (e) del esquema 1 puede realizarse preferiblemente según las publicaciones bibliográficas de Katritzky et al., J. Heterocycl. Chem., 1994, 271-275; P.R. Dave et al., J. Org. Chem., 1996, 61(16), 5453, Synlett. 1991, (11), 783-784 y Axenrod et al., Tetrahedron Lett., 1993, 6677-6680. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como

30

referencia y son parte de esta descripción.

Los respectivos compuestos de fórmula general  $R^{5a}H$ , en la cual  $R^{5a}$  representa un

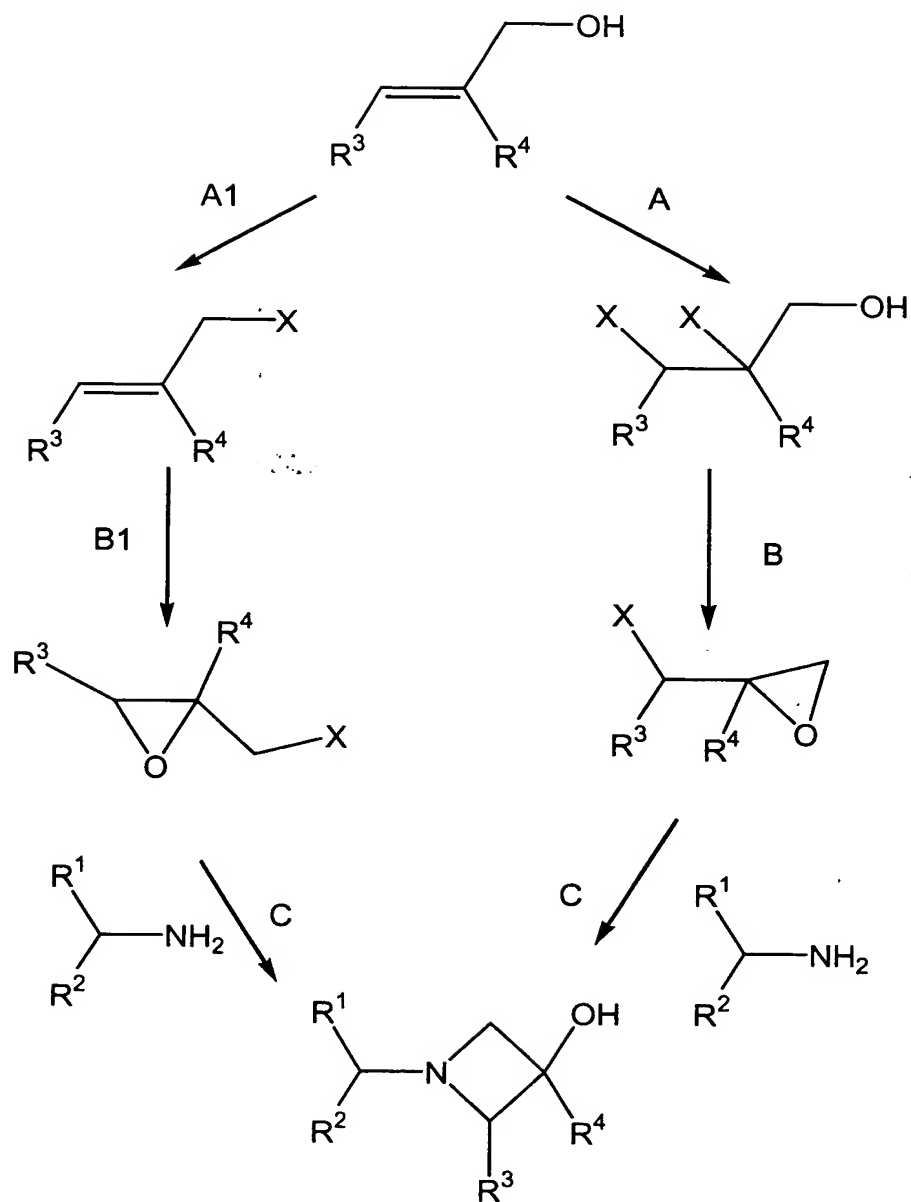
resto  $-NH_2$  o un grupo  $-NHR^9$ , en la cual  $R^9$  tiene la significación indicada anteriormente, son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 Preferiblemente, el paso (f) del esquema 1 se realiza en uno o más disolventes orgánicos como medio de reacción, como disolventes orgánicos clorados tales como diclorometano o cloroformo, y preferiblemente en presencia de triacetoxiborohidruro sódico y ácido acético, o en presencia de  $H_2$  y un alcohol como metanol y/o etanol como medio de reacción.

- 10 La temperatura de reacción así como la duración de la reacción pueden variar ampliamente. La temperatura de reacción óptima y la duración de una reacción determinada pueden determinarse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Temperaturas de reacción preferidas son 0-30 °C,
- 15 preferiblemente 15-25 °C.

Los compuestos 3-azetidinol sustituidos de fórmula general III pueden prepararse según el Esquema 2 presentado a continuación:

Esquema 2:



- 5 En el Esquema 2 los sustituyentes  $R^1$ - $R^4$  tienen la significación indicada anteriormente y X representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o de cloro.

Los compuestos hidroxi-alquenileno sustituidos utilizados como material de partida para los pasos de reacción A y A1 según el Esquema 2 son asequibles comercialmente y/o pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, por ej. por reducción del correspondiente compuesto carbonilo con un agente reductor adecuado como hidruro de litio aluminio, borohidruro sódico o hidrogenación catalítica como se describe, por ejemplo, en Catalysis Letters, 1999, 62(2-4), 175-177; Tetrahedron, 1984, 40(7), 1195-1198; J. Org. Chem., 1999, 64(7), 2582-2589; J. Am. Chem. Soc., 2001, 12168-12175; Synlett. 1763-65 (1999); Bull. Soc. Chim. France, 132(5-6), 522-30 (1995); Tetrahedron Lett., 43(49), páginas 8893-8896 (2002) y J. Natural Products, 65(6), 902-908 (2002). Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta revelación.

Los compuestos alquenilenos halogenados utilizados como material de partida para los pasos de reacción B y B1 están disponibles comercialmente y/o pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos hidroxi-alquenilenos utilizando un agente de halogenación adecuado como cloruro de tionilo, trifenilo fosfin/carbontetracloruro, bromo, ácido hidrobrómico, trifenilo fosfin/carbontetrabromuro, tribromuro fosfórico y otros descritos en la literatura, por ejemplo, en Chem. Ber. 123(12), 2387-94, 1990; J. Am. Chem. Soc., 111(9), 3363-3368, 1989; J. Org. Chem., 63(25), 9565-68, 1998; Heterocycles 32(5), 965-73, 1991; Farmaco, 44(12), 1167-91, 1989; Synthesis, 8, 598-603, 1989; y J. Med. Chem., 33(3), 908-18, 1990. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta descripción.

Los pasos de reacción A, B y B1 pueden realizarse según la descripción de Higgins et al., J. Heterocyclic Chem., 1971, 8, 1059-1062 y en US 5,073,646. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta revelación.

El paso de reacción A se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico como diclorometano, cloroformo, carbontetracloruro o mezclas correspondientes como medio de reacción.

La temperatura de reacción así como la duración de la reacción puede variar ampliamente. Las condiciones óptimas para una reacción determinada pueden

determinarse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Temperaturas de reacción preferidas son de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $+30^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $10^{\circ}\text{C}$ . Los tiempos de reacción adecuados varían de unos pocos minutos a varias horas,

5 preferiblemente de 3 a 8 horas.

El paso de reacción B se realiza preferiblemente disolviendo el compuesto en un medio de reacción adecuado, preferiblemente un éter lineal como éter dietílico, o un éter cíclico, como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,1-dimetoxietano, y en presencia de una solución acuosa de una base, preferiblemente seleccionada del grupo

10 consistente en un metal alcalino como litio, sodio o potasio, agitando vigorosamente.

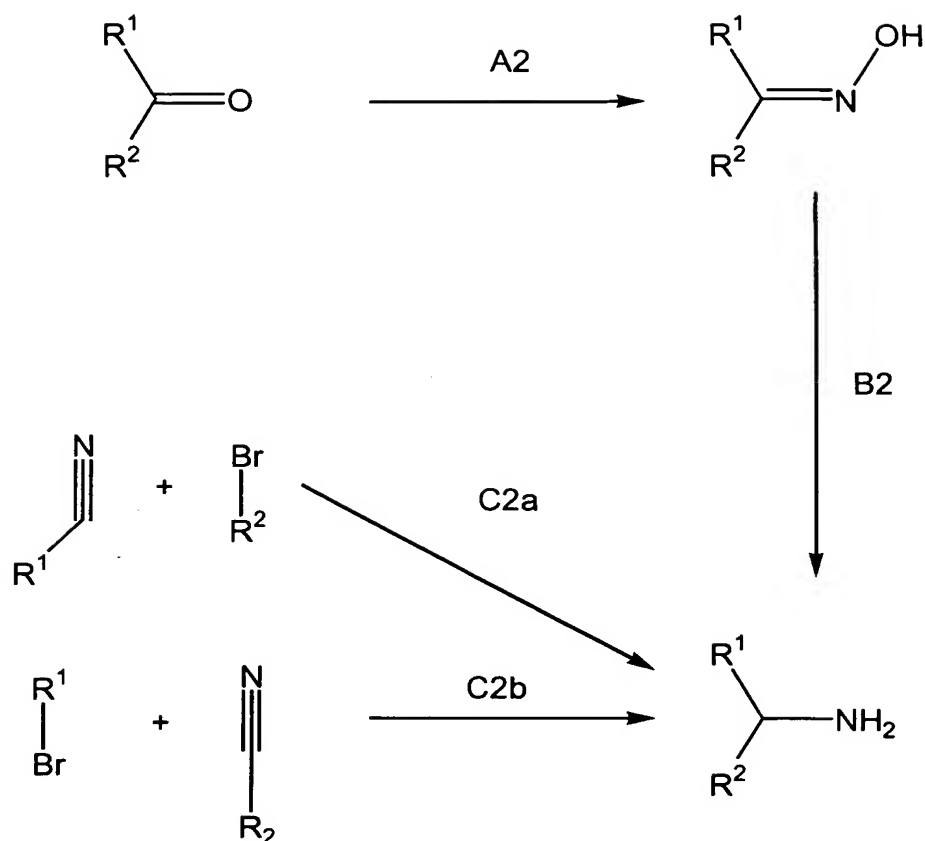
La temperatura de reacción así como la duración de la reacción puede variar ampliamente. Las condiciones de reacción óptimas para una reacción determinada pueden determinarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica. Temperaturas de reacción preferidas varían de  $10^{\circ}\text{C}$  al punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente de  $15^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ . Los tiempos de reacción adecuados varían de unos pocos minutos a varias horas, preferiblemente de 3 a 8 horas.

20 El paso de reacción B1 se realiza preferiblemente en presencia de un agente oxidante como ácido peracético, ácido m-cloro perbenzoico, N-Bromsuccinimida o similares.

El compuesto 3-azetidinol se obtiene realizado el paso de reacción (c) según los métodos descritos en las publicaciones de M.E. Jung, J. Org. Chem., 1991, 56(24), 6729-6730; V.R. Gaertner, J. Org. Chem., 1967, 32, 2972, Katrizky et al., J. Heterocycl. Chem. 1994, 271-275, P.R. Dave et al, J. Org. Chem., 1996, 61(16), 5453 y US 5,073,646. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta descripción.

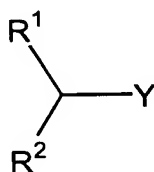
30 Las correspondientes aminas de fórmula general  $\text{C}(\text{H})(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{-NH}_2$  están disponibles comercialmente y/o pueden obtenerse según el Esquema 3 presentado a continuación:

## Esquema 3:



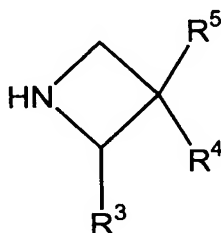
Los pasos de reacción A2, B2, C2a y C2b pueden realizarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica. El paso A2 está por ejemplo descrito en Hajipour et al., Synth. Commun. 1999, 29(10), 1697-1701, A. Sasse et al., Arch. Pharm., 2001, 334(2), 45-52. El paso B2 está por ejemplo descrito en la publicación de Fernandez et al., Synthesis 2001, (2), 239-242; Baruah et al., Synlett, 1999, (4), 409-410. Los pasos C2a y C2b están, por ejemplo, descritos en las publicaciones de M. Grisar et al., J. Med. Chem., 1973, 885 o Dejaegher et al., Synlett. 2002, 113-115. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta descripción.

Otro aspecto de la presente invención consiste en un proceso para la preparación de compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I indicada anteriormente y sus estereoisómeros correspondientes, según el cual al menos un compuesto de fórmula general V



V

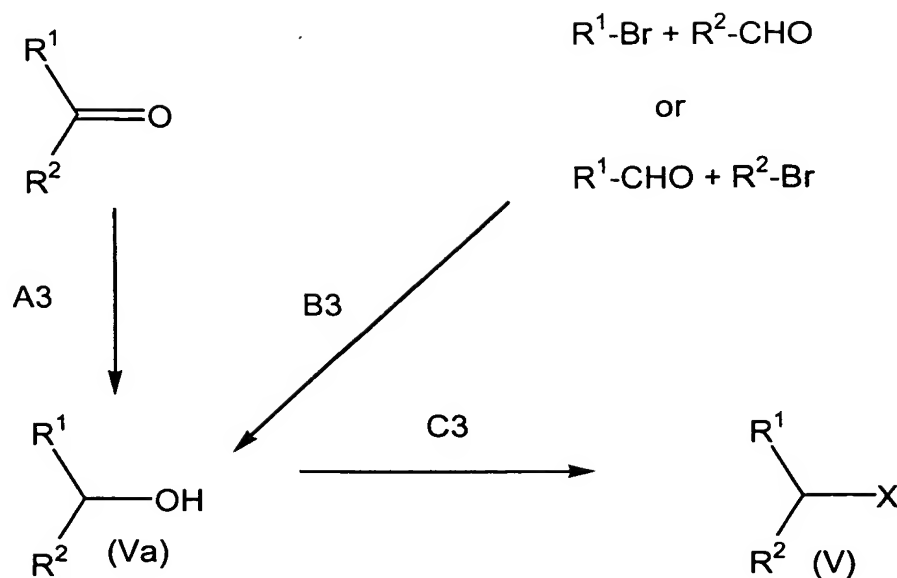
en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen la significación indicada anteriormente e Y representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general VI,



VI

- 15 opcionalmente en forma de una sal, en la cual R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen la significación indicada anteriormente, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de una base, y el (los) compuesto(s) azetidínico(s) resultante(s) es/son opcionalmente purificado(s) y/u opcionalmente aislado(s).
- 20 Los compuestos de fórmula general V pueden obtenerse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Algunos ejemplos de métodos se ilustran en el Esquema 4 presentado a continuación:

**Esquema 4:**



Los compuestos de fórmula general (Va) pueden, por ejemplo, obtenerse según el

5 paso A3 del esquema 4 por reducción de un compuesto cetónico con un agente reductor adecuado como borohidruro sódico en un medio de reacción adecuado como alcohol, preferiblemente metanol, en el cual la temperatura de reacción se mantiene preferiblemente en el rango de 0°C y el punto de ebullición del medio de reacción.

10 Los compuestos de fórmula general (Va) pueden, por ejemplo, obtenerse también según el paso B3 del esquema 4 mediante reacción de Grignard en un medio de reacción inerte adecuado como éter dietílico o tetrahidrofurano, en el cual la temperatura de reacción se mantiene preferiblemente en el rango de 0°C y el punto

15 de ebullición del medio de reacción.

Los correspondientes materiales de partida para las reacciones según los pasos A3 y B3 del esquema 4 están disponibles comercialmente y/o pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

20 El paso de reacción C3 del esquema 4, donde X representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, puede realizarse utilizando un agente halogenante adecuado como ácido bromhídrico, bromuro tionílico, cloruro tionílico,

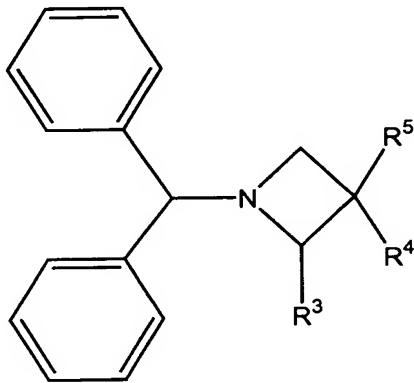
bromuro de acetilo, en un medio de reacción adecuado como ácido acético, benceno, tolueno, diclorometano o cloroformo, en el cual la temperatura de reacción se mantiene preferiblemente en el rango de 0°C al punto de ebullición del medio de reacción.

5

La reacción de al menos un compuesto de fórmula general V indicada anteriormente con al menos un compuesto de fórmula general VI puede realizarse preferiblemente en un medio de reacción inerte, en el cual se prefieren acetonitrilo, tetrahidrofurano o mezclas correspondientes. Bases adecuadas incluyen bases orgánicas como trietilamina y bases inorgánicas como carbonatos de metales alcalinos, preferiblemente carbonato potásico, o yoduro potásico. La temperatura de reacción se halla preferiblemente en el rango de temperatura ambiente al punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción puede variar ampliamente.

10

15 Los compuestos de fórmula general VI pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos benzohidrilazetidínicos de fórmula general VII,



20

VII

por hidrogenolisis, preferiblemente en presencia de paladio metal sobre carbono, en un medio de reacción tal como un alcohol como metanol. Preferiblemente dicha hidrogenolisis se realiza a temperatura ambiente, es decir, a aproximadamente 15-25 °C. Una vez completada la hidrogenolisis, los compuestos de fórmula general VI son aislados preferiblemente en forma de una sal correspondiente como clorhidrato o bromhidrato.

25

Los compuestos de fórmula general VII pueden prepararse según los métodos descritos, por ejemplo, en US 5,073,646 y J. Frigola, J. Med. Chem., 1993, 36, 801-810. Los compuestos de fórmula general VI suelen obtenerse en forma de una mezcla de diastereoisómeros. Los respectivos enantiómeros pueden obtenerse por resolución del racémico con HPLC mediante columnas quirales o por cristalización con derivados quirales obtenidos a partir de la reacción del racemato correspondiente con agentes quirales, según se describe en la publicación de J. Frigola, J. Med. Chem. 1994, 37, 4195-4210 y J. Frigola, J. Med. Chem., 1995, 38, 1203-1215. Los correspondientes enantiómeros también pueden obtenerse por epoxidación asimétrica en una reacción correspondiente como la descrita en el Esquema 2, que se lleva a cabo según el método descrito en la publicación de Sharpless et al., J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 5974-5976; J. A. Marshall et al., Org. Lett., 2000 2(18), 2897-2900 usando tert.-Butil hidroperóxido en presencia de isopropóxido de titanio y tartrato dietílico o diisopropílico como oxidante.

Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta descripción.

Durante los procesos descritos anteriormente puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o los reactivos. La introducción de grupos protectores convencionales así como su eliminación pueden efectuarse mediante métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

Si los propios compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I) se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos cromatográficos o cristalización fraccionada con agentes quirales. También es posible obtener estereoisómeros puros vía síntesis estereoselectiva.

Compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I, que comprenden anillos saturados, insaturados o aromáticos que contienen átomos de nitrógeno, también pueden obtenerse en forma de sus N-óxidos mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

5

Otro aspecto de la presente invención consiste en un proceso para la preparación de sales de compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros o sus N-óxidos, en el cual al menos un compuesto de fórmula general (I) que tenga al menos un grupo básico reacciona con al menos un ácido mineral y/u orgánico, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Medios de reacción adecuados son, por ejemplo, cualquiera de los indicados anteriormente. Ácidos minerales adecuados son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico; ácidos orgánicos adecuados son los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico o camforsulfónico.

15

Otro aspecto de la presente invención también consiste en un proceso para la preparación de sales de compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros o sus N-óxidos, en el cual al menos un compuesto de fórmula general (I) que tenga al menos un grupo ácido reacciona con al menos una o más bases adecuadas, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Bases adecuadas son por ej. hidróxidos, carbonatos o alcóxidos, que incluyen cationes adecuados, derivados por ej. de metales alcalinos, metales de tierras alcalinas o cationes orgánicos, por ej.  $[\text{NH}_n\text{R}_{4-n}]^+$ , en el cual *n* es 0, 1, 2, 3 o 4 y R representa un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado. Medios de reacción adecuados son, por ejemplo, cualquiera de los indicados anteriormente.

20

25

Los solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), de los correspondientes estereoisómeros, de sus correspondientes N-óxidos, o de sus correspondientes sales pueden también obtenerse mediante métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

30

La purificación y aislamiento de los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I) objeto de la presente invención, o de un correspondiente estereoisómero, o sal, o solvato o cualquiera de sus productos intermedios puede, en caso necesario, efectuarse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ej. métodos cromatográficos o recristalización.

Los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), sus N-óxidos, sus estereoisómeros, sus sales y solvatos correspondientes son toxicológicamente aceptables y por tanto adecuados como principios activos farmacéuticos para la preparación de medicamentos.

Sorprendentemente, se ha observado que los compuestos sustituidos de fórmula general I indicada anteriormente, sus estereoisómeros, sus N-óxidos, sus sales y solvatos correspondientes presentan una alta afinidad por los receptores cannabinoides, particularmente los receptores cannabinoides 1 (CB<sub>1</sub>), es decir, que actúan como antagonistas sobre estos receptores.

Así pues, otro aspecto de la presente invención es un medicamento que comprende al menos un compuesto azetidínico sustituido de fórmula general I indicada anteriormente incluyendo los compuestos no reivindicados anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dicho medicamento puede comprender cualquier combinación de uno o más de los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I indicada anteriormente, sus estereoisómeros, sus N-óxidos, sus sales fisiológicamente aceptables o sus solvatos fisiológicamente aceptables.

Preferiblemente dicho medicamento es adecuado para la modulación (regulación) de los receptores cannabinoides, preferiblemente receptores cannabinoides 1 (CB<sub>1</sub>), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central,

- 5 trastornos del sistema inmunológico, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos de la reproducción.

- Más preferiblemente, dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o
- 10 tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en psicosis, esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, inflamación, glaucoma, migraña, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Morbus
- 15 Alzheimer, enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia oral tardía, trastornos bipolares, cáncer, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos, distonía, shock endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, disfunciones alimentarias,
- 20 preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), trastornos de la memoria, prurito, alcoholismo, drogadicción, toxicomanía medicamentosa, preferiblemente abuso de uno o más de los medicamentos seleccionados del grupo consistente en opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos y
- 25 benzodiazepinas, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.

- Preferiblemente, de manera particular, el medicamento de la presente invención resulta adecuado para la profilaxis y/o tratamiento del dolor, de las disfunciones en la
- 30 ingesta de comida, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad o diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes, psicosis, alcoholismo, drogadicción y/o toxicomanía medicamentosa, preferiblemente drogadicción, diarrea y/o prurito.

Más preferiblemente aún, el medicamento de la presente invención es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en obesidad, psicosis y/o drogadicción.

- 5 Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de fórmula general I, incluidos los compuestos no reivindicados anteriores, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en
- 10 cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de los receptores cannabinoides, preferiblemente receptores cannabinoides 1 (CB<sub>1</sub>), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del
- 15 sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunológico, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos de la reproducción.

- Particularmente preferido es el uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido
- 20 de fórmula general I, incluidos los compuestos no reivindicados anteriores, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus
- 25 sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en psicosis, esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos
- 30 espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Morbus Alzheimer, Enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia oral tardía, trastornos bipolares, cáncer, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos, distonía, shock

endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, disfunciones alimentarias, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), trastornos de la memoria, alcoholismo, prurito, drogadicción, toxicomanía medicamentosa, preferiblemente abuso de uno o más de los medicamentos seleccionados del grupo consistente en opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos y benzodiazepinas, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.

El medicamento según la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación en humanos y/o animales, preferiblemente humanos incluidos recién nacidos, niños y adultos y puede obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos en el arte de la técnica. La composición del medicamento puede variar según la vía de administración.

El medicamento de la presente invención puede por ejemplo administrarse parenteralmente en combinación con excipientes líquidos inyectables convencionales, como agua o alcoholes adecuados. En estas composiciones inyectables pueden incluirse excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, como estabilizantes, solubilizantes y tampones. Estos medicamentos se inyectan preferiblemente por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

Los medicamentos según la presente invención también pueden formularse en composiciones para administración oral que contengan uno o más excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales como aglutinantes, rellenos, lubricantes y humectantes aceptables. Las composiciones pueden adoptar cualquier forma conveniente, como comprimidos, pellets, cápsulas, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones o polvo seco para reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o controlada.

Las formas orales líquidas para administración también pueden contener ciertos aditivos como edulcorantes, aromatizantes, conservantes y emulsificantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para administración oral, que contengan aceites comestibles. Estas composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente, por ejemplo en cápsulas de gelatina para dosificación unitaria.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse tópicamente o mediante supositorio.

La dosificación diaria en humanos y animales puede variar según factores basados en las respectivas especies u otros factores como edad, sexo, peso, grado de enfermedad, etc. La dosificación diaria en humanos puede hallarse preferiblemente en el rango de 1 a 2000, preferiblemente 1 a 1500, más preferiblemente aún 1 a 1000 miligramos como principio activo a administrar en una o varias tomas al día.

## **Métodos farmacológicos**

### **I. Determinación in-vitro de la afinidad por los receptores CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>**

La determinación in-vitro de la afinidad de los compuestos azetidínicos sustituidos de la presente invención por los receptores CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> se llevó a cabo según describe la publicación de Ruth A. Ross, Heather C. Brockie et al., "Agonist-inverse agonist characterization at CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> cannabinoid receptors of L-759633, L759656 y AM630", British Journal of Pharmacology, 126, 665-672, (1999). Las respectivas partes de las descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta descripción. Los receptores humanos CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> transfectados se han obtenido de Receptor Biology, Inc. El radioligando utilizado con ambos receptores es [<sup>3</sup>H]-CP55940.

## II. Sistema de bioensayo in-vivo para la determinación de la actividad cannabinoide

### Modelo de tétrada en ratón

5

Las sustancias con afinidad por los receptores cannabinoides son conocidas por producir una amplia gama de efectos farmacológicos. Se sabe igualmente que la administración intravenosa de una sustancia con afinidad por los receptores cannabinoides en ratón produce analgesia, hipotermia, sedación y catalepsia.

10 Individualmente, ninguno de estos efectos puede ser considerado como prueba de que una sustancia probada tenga afinidad por los receptores cannabinoides, ya que todos estos efectos son comunes a varias clases de agentes con actividad central. Sin embargo, las sustancias que muestran todos estos efectos, es decir, las sustancias que son activas en este modelo de tétrada, son consideradas como  
15 poseedoras de afinidad por los receptores cannabinoides. También se ha demostrado que los antagonistas de los receptores cannabinoides son altamente eficaces en el bloqueo de los efectos de un agonista cannabinoide en el modelo de tétrada en ratón.

20 El modelo de tétrada se describe, por ejemplo, en la publicación de A. C. Howlett et al, International Union of Pharmacology XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors, Pharmacol Rev 54, 161-202 , 2002 y David R. Compton et al., „In-vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A) :Inhibition of Tetrahidrocannabinol- induced Responses and Apparent Agonist  
25 Activity“, J. Pharmacol. Exp. Ther. 277 , 2, 586-594, 1996. Las partes correspondientes de la descripción se incorporan como referencia.

### Material y Métodos

30 En los siguientes experimentos se utilizaron ratones RMNI macho con pesos de 20-30 g (Harlan, Barcelona, España).

Los ratones fueron aclimatados al entorno de experimentación antes de aplicar los procedimientos de comportamiento mencionados a continuación. Se determinaron

valores de control pre-tratamiento de latencia de analgesia en placa caliente (en segundos), temperatura rectal, sedación y catalepsia.

Para determinar la actividad agonista de la sustancia probada, los ratones fueron inyectados intravenosamente con la sustancia probada o el vehículo solo. 15 minutos después de la inyección se midió la latencia de la analgesia en placa caliente.

20 minutos después de la inyección se midieron temperatura rectal, sedación y catalepsia.

Para determinar la actividad antagonista se utilizó el mismo procedimiento que en la determinación de los efectos agonistas, con la diferencia de que la sustancia en la que se evaluó la actividad antagonista fue inyectada 5 minutos antes de la inyección intravenosa de 1.25 mg/kg de Win-55,212, un agonista conocido de los receptores cannabinoides.

### **Analgesia en placa caliente**

La analgesia en placa caliente se determina según el método descrito en Woolfe D. et al. „The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol)“, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300-307, 1944. La respectiva descripción bibliográfica se incorpora como referencia y forma parte de la revelación.

Los ratones se colocan en una placa caliente (Analgesímetro Harvard) a  $55 \pm 0.5$  °C hasta que muestran una sensación dolorosa lamiéndose las patas o saltando, registrándose el tiempo hasta que aparecen estas sensaciones. Esta lectura se considera valor basal (B). En ausencia de respuesta dolorosa, el tiempo máximo que se permite a los ratones permanecer en la placa caliente es de 40 segundos para evitar lesiones cutáneas. Este periodo se denomina tiempo umbral (PC).

Quince minutos después de la administración de la sustancia probada, vuelve a colocarse a los ratones en la placa caliente y se repite el procedimiento descrito anteriormente. Este periodo se denomina lectura post-tratamiento (PT).

El grado de analgesia se determina a partir de la fórmula:

$$\% \text{ MEF de analgesia} = (PT-B) / (PC-B) \times 100$$

- 5 MEF = Máximo efecto posible.

### **Determinación de sedación y ataxia**

- 10 Sedación y ataxia se determinan según el método descrito en Desmet L. K. C. et al. „Anticonvulsive properties of Cinarizine and Flunarizine in Rats y Mice“, *Arzneim. - Forsch. (Frug Res)* 25, 9, 1975. La respectiva descripción bibliográfica se incorpora como referencia y forma parte de la descripción.

- 15 El sistema de puntuación escogido es

0: sin ataxia;

1: dudoso;

2: manifiesta calma y tranquilidad;

- 20 3 ataxia pronunciada;

tanto antes como después del tratamiento.

El porcentaje de sedación se determina a partir de la fórmula:

25

$$\% \text{ de sedación} = \text{media aritmética} / 3 \times 100$$

### **Hipotermia:**

- 30 La hipotermia se determina según el método descrito en David R. Compton et al. „In-vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A) Inhibition of Tetrahydrocannabinol- induced Responses and Apparent Agonist Activity“, *J. Pharmacol Exp Ther.* 277 , 2, 586-594, 1996. La respectiva descripción bibliográfica se incorpora como referencia y forma parte de la descripción.

Las temperaturas rectales basales se determinan con un termómetro (Yellow Springs Instruments Co., Panlabs) y una sonda termistor insertada a 25mm antes de administrar la sustancia probada. La temperatura rectal vuelve a medirse 20 minutos después de la administración de la sustancia probada. Se calcula la diferencia de temperaturas en cada animal, considerándose que diferencias  $\geq 2$  °C representan actividad.

### **Catalepsia:**

- 10 La catalepsia se determina según el método descrito en Alpermann H. G. et al. „Pharmacological effects of Hoe 249: A new potential antidepressant“, Drugs Dev. Res. 25, 267-282. 1992. La respectiva descripción bibliográfica se incorpora como referencia y forma parte de la descripción.
- 15 El efecto cataléptico de la sustancia probada se evalúa en base a la duración de la catalepsia, colocándose a los animales cabeza abajo con las patas traseras sobre la parte superior del bloque de madera.

El sistema de puntuación escogido es:

- 20 Catalepsia durante:  
 Más de 60 segundos = 6; 50 -60 segundos = 5, 40–50 segundos = 4, 30–40 segundos = 3, 20–30 segundos = 2, 5–10 segundos = 1, y menos de 5 segundos =0.

- 25 El porcentaje de catalepsia se determina a partir de la fórmula siguiente:

$$\% \text{ Catalepsia} = \text{media aritmética} / 6 \times 100$$

- 30 La presente invención se ilustra a continuación mediante ejemplos. Estas ilustraciones se facilitan exclusivamente a título de ejemplos y no limitan en modo alguno el espíritu general de la presente invención.

**Ejemplos:**

Los siguientes ejemplos (a)-(i) muestran la preparación de compuestos intermedios seleccionados utilizados en la síntesis de los compuestos azetidínicos de la presente invención.

**(a).- treo-3-Bromo-1,2-epoxibutano.**

A una solución de 20.4 g (0.284 mol) de trans-2-buten-1-ol en 60 ml de cloroformo se le añadió Br<sub>2</sub> gota a gota hasta que la solución tomó una ligera coloración (cantidad teórica de Br<sub>2</sub>: 45,4 g, 0.284 mol). A continuación se añadió alcohol crotilico gota a gota hasta que la solución volvió a ser transparente. Esta mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 15 minutos, se dejó evaporar el disolvente y se obtuvo un residuo líquido oscuro. Este 2,3-dibromo-1-butanol crudo se disolvió en 140 ml de éter dietílico y a la solución resultante se le añadieron 16 g (0.284 mol) de hidróxido de potasio en 170 ml de agua. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se separaron las dos capas y se lavó la capa orgánica con agua. Se dejó evaporar el disolvente y el residuo destilado al vacío para obtener 24 g (56% del teórico) de treo-3-bromo-1,2-epoxibutano con un punto de ebullición de 55-60°C a 25 mm Hg.

<sup>1</sup>H RMN ( CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.68 (d, 3H, J=7 Hz); 2.69 (dd, 1H, J=5 y 2,5 Hz); 2.88 (dd, 1H, J=5 y 4 Hz); 3.18 (ddd, 1H, J=7, 4 y 2,5 Hz ); 3.86 (q. 1H, J=7 Hz)

**(b).- trans-1-Difenilmetil-3-hidroxi-2- metilazetidina.**

Una solución de treo-3-bromo-1,2-epoxibutano (9.8 g, 64.90 mmol) y aminodifenilmetano (11.8 g, 64.5 mmol) en 70 ml de metanol se mantuvo en agitación durante 80 horas a temperatura ambiente y 72 horas a reflujo. A continuación la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo viscoso se trató con éter dietílico y agua. La capa acuosa se alcalinizó con carbonato potásico y se extrajo con éter dietílico para obtener 9.4 g (61% del teórico) de trans-1-difenilmetil-3-hidroxi-2-metilazetidina. La sal de clorhidrato correspondiente se

obtuvo disolviendo una solución del compuesto en una solución de etanol saturada con gas HCl y con posterior eliminación del disolvente al vacío.

Punto de fusión de clorhidrato: 100-103°C,

5 IR ( film,  $\text{cm}^{-1}$  ): 3400, 1450, 1156, 749. 702,

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.75 (d,  $J=6$  Hz); 2.40 (b, 1H); 2.56 (t, 1H,  $J=6$  Hz); 3.02 (q, 1H,  $J=6$  Hz); 3.64 (t, 1H,  $J=6$  Hz); 3.87 (quint., 1H,  $J=6$  Hz); 4.34 (s, 1H); 7.27 (m, 10 H).

10 **(c) trans-1-Difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina.**

A una solución de 77.33 g (0.329 mol) trans-1-difenilmetil-3-hidroxi-2-metilazetidina en 600 ml de diclorometano se le añadieron 50 g (0.495 mol) de trietilamina y la mezcla resultante se enfrió hasta 0° C. Se mantuvo la temperatura, se añadió gota a gota una solución de 50 g (0.437 mol) de cloruro de mesilo y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se lavó dos veces con agua (300 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó para obtener un aceite que, al cristalizar con éter de petróleo, rindió 104.6 g (96% del teórico) de trans-1-difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina con un punto de fusión de 68-71° C.

IR ( film,  $\text{cm}^{-1}$  ): 1361, 1339, 1178, 1152, 708,

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.63 (d, 3H,  $J=7$  Hz); 2.85 (t, 1H,  $J=6$  Hz); 2.96 (s, 3H); 3.62 (t, 2H,  $J=6$  Hz); 4.39 (s, 1H); 4.55 (quint., 1H,  $J=6$  Hz); 7.23 (m, 10H).

25

**(d) trans-3-Amino-1-difenilmetil-2-metilazetidina**

En una mezcla de 150 ml de isopropanol y 100 ml de solución acuosa de amoniaco al 30 % (peso/peso) se disolvieron 31 g (93.65 mmol) de trans-1-difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina. La solución resultante se calentó a 70° C durante 2-3 horas mientras se controlaba la reacción por cromatografía de capa fina. Una vez completada la reacción, se dejó evaporar la mezcla de reacción hasta eliminar totalmente el isopropanol (aproximadamente 1/3 del volumen), extrayéndose el residuo con éter dietílico y agua. La capa acuosa se alcalinizó y se extrajo con

diclorometano para obtener 10 g del compuesto deseado. La capa etérica de la primera extracción se acidificó con ácido acético diluido al 5 % (volumen/volumen), la capa ácida se alcalinizó con hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano, para obtener 6.3 g del compuesto, dando un total de 16.3 g (70% del teórico) de trans-3-amino-1-difenilmetil-2-metilazetidina con un punto de fusión de 68-69° C.

P.f. del correspondiente diclorhidrato : 150-153° C,

IR ( film,  $\text{cm}^{-1}$  ): 3270, 1450. 702,

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.64 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 2.20 (q, 1H,  $J=7$  Hz); 2.63 (t, 1H,  $J=7$  Hz); 2.90 (quinl., 1 H,  $J=7$  Hz), 3.50 (t, 1H,  $J=7$  Hz), 4.20 (s, 1H); 7.20 (m, 10H).

#### **(e).- (2S,3R)-1-Difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina**

El enantiómero (2S, 3R)-1-difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina se obtuvo mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para la preparación del trans-racemato, pero utilizando (2S, 3R)-1-difenilmetil-3-hidroxi-2-metilazetidina. El compuesto (2S, 3R)-1-difenilmetil-3-hidroxi-2-metilazetidina se obtuvo a través de la resolución óptica de trans-1-difenilmetil-3-hidroxi-2-metilazetidina con (+)-(1S)-ácido camforsulfónico, según se describe en la publicación de J. Frigola et al., J. Med. Chem., 1995, 38, 1203-1215.

#### **(f).- (2S, 3R)-3-amino-1-difenilmetil-2-metilazetidina**

El compuesto (2S, 3R)-3-amino-1-difenilmetil-2-metilazetidina se obtuvo como se describe anteriormente en (d), utilizando (2S, 3R)-1-difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina.

#### **(g).- (2S, 3R)-N-(1-Benzhidril-2-metil-azetidin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida**

A una solución de (2S, 3R)-3-amino-1-difenilmetil-2-metilazetidina (16,6 g, 65,9 mmoles) en diclorometano (90 ml) se le añadió, gota a gota, con agitación y enfriamiento a aproximadamente 0 °C, una solución de anhídrido trifluoroacético (18,3 ml, 131,7 mmoles) en 25 ml de diclorometano.

Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, se añadió agua helada y se separaron las diferentes fases. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico al 10 % (peso/peso), seguido por una solución saturada de cloruro sódico, se secó y evaporó a sequedad bajo presión reducida para obtener 23.35 g (rendimiento 92% del teórico) de (2S, 3R)-N-(1-Benzhidril-2-metil-azetidín-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida en forma de aceite.

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3260, 1710, 1660, 1230.

Dicho producto se disolvió en etanol seco y se añadió una solución de ácido clorhídrico gas en éter dietílico, evaporándose a sequedad la solución resultante. El clorhidrato correspondiente se obtuvo en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 208 - 212 °C.

IR del clorhidrato (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3319, 1700, 1562, 1213, 1187, 700.

**(h).- (2S, 3R)-2,2,2-Trifluoro-N-(2-metil-azetidín-3-il)-acetamida, clorhidrato**

21,9 g (57 mmoles) de clorhidrato de (2S, 3R)-N-(1-Benzhidril-2-metil-azetidín-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida se disolvieron en 300 ml de metanol, se añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%, 4,4 g, humedad 50%), y la mezcla resultante se trató con  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente bajo presión de 150 psi durante 15 minutos. Se filtró la mezcla de reacción, se dejó evaporar el disolvente y se lavó el residuo con tolueno para obtener 12.3 g (rendimiento 99%) de (2S, 3R)-2,2,2-Trifluoro-N-(2-metil-azetidín-3-il)-acetamida con un punto de fusión de 219 - 221 °C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3244, 2895, 1727, 1563, 1213, 1177

**(i). – Bromuro de bis-(4-clorofenil)metilo**

Una solución de 4,4'-diclorobenzhidrol (5g, 19,8 mmoles) y bromuro de acetilo (6 ml, 80 mmoles) en benceno (40 ml) se calentó a reflujo durante tres horas. La mezcla de

reacción se evaporó a sequedad, y el sólido resultante (6.2 g, rendimiento 100%) se usa directamente para la posterior síntesis sin purificación.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 6,2 (s, 1H), 7,3 (d,  $J=8,7\text{Hz}$ , 4H), 7,36 (d,  $J=8,7\text{Hz}$ , 4H).

5

### Ejemplo 1:

#### 4-Fluoro-ácido bencensulfónico-trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il éster

10

#### (1a)

#### 2,2-dimetil-ácido propiónico-trans-1-benzhidril-2-metil-azetidin-3-il-ester

15

A una solución de la sal clorhidrato de trans-1-benzhidril-2-metil-azetidin-3-ol (3,73 g, 12,8 mmoles) preparada según el ejemplo (b) indicado anteriormente en 80 ml de piridina, se le añadieron 4,4 ml de trietilamina y la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. A continuación, se añadió una solución de 2,4 ml (19,2 mmoles) de cloruro de trimetilacetilo (cloruro de pivaloilo), y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C bajo atmósfera de gas inerte durante ocho horas. Se dejó evaporar el disolvente, y el residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua, y se evaporó el éter para obtener la base libre.

20

25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0,8 (d,  $J=6,3\text{ Hz}$ , 3H), 1,2 (s, 9H), 2,6 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,7 (dd,  $J=7,0$  y  $7,5\text{ Hz}$ , 1H), 4,3 (s, 1H); 4,6 (dd,  $J=6,0$ , 6,6 y  $12,6\text{ Hz}$ ), 7,25 (m, 6H), 7,4 (m, 4H).

30

El crudo se disolvió en 15 ml de etanol, añadiéndose una solución de ácido clorhídrico gas en etanol para precipitar la sal de clorhidrato, que se filtró y lavó con éter dietílico para obtener 3.95 g (rendimiento 85% del teórico) de la sal del clorhidrato, con un punto de fusión de 163 - 166 °C.

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ) : 1,15 (s+d, 12H), 3,8 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 5,8 (d,  $J=10\text{ Hz}$ , 1H), 7,4 (m, 6H), 7,75 (m, 4H), 12,2 (s, 1H).

**(1b)****2,2-dimetil-ácido propiónico (trans-2-metil-azetidin-3-il) éster clorhidrato**

2,2-dimetil-ácido propiónico 2-metil-azetidin-3-il éster clorhidrato se obtuvo a partir  
5 del compuesto obtenido según el paso (1a) tras el tratamiento descrito en el ejemplo  
(h) indicado anteriormente (rendimiento 94% del teórico).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,2 (s, 9H), 1,7 (d, J=6,9 Hz, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,4  
(m, 1H), 4,9 (m, 1H), 9,8-10,1 (b, 2H).

10

**(1c)****trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il-2,2-dimetil-ácido  
propiónico**

15 Dicho compuesto se obtuvo según el método descrito en el ejemplo 2 presentado a  
continuación utilizando bromuro de bis-(4-clorofenil)metilo, preparado según el  
ejemplo (i) indicado anteriormente (rendimiento 95% del teórico).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0,8 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,2 (s, 9H), 2,6 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,7  
20 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 7,2-7,35 (m, 8H)

**(1d)****1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-ol**

25 Este compuesto se obtuvo por hidrólisis del éster preparado según el paso (1c)  
indicado anteriormente, disolviéndose en etanol que contenía 10 % en peso de  
hidróxido sódico. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente  
(aproximadamente 25 °C) durante toda la noche. Se obtuvo 1-[Bis-(4-cloro-fenil)-  
metil]-2-metil-azetidin-3-ol con un rendimiento de 89%.

30

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0,8 (d, J=6,2 Hz, 3H), 2,5 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,9  
(m, 1H), 4,3 (s, 1H), 7,2-7,3 (m, 8H)

(1e)

**Ester trans [1-bis-(4-clorofenil)-metil]-2-metil-3-azetidinol del ácido 4-fluorobencensulfónico**

- 5    Dicho compuesto se obtuvo según el método descrito en el ejemplo 5 presentado a continuación.

Punto de fusión = 105-107°C,

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1494, 1370, 1187, 1159, 1089, 1015,

- 10     $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0,7 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 10H), 7,9 (m, 2H).

**Ejemplo 2**

- 15    (2R, 3S)-N-{1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidín-3-il}-2,2,2-trifluoroacetamida

- Una mezcla de bromuro de bis-(4-clorofenil)metilo (4 g, 12,6 mmoles), clorhidrato de (2R, 3S)-2-metil-3-trifluoroacetilamino azetidina (2,3 g, 10,5 mmoles) y carbonato potásico (16,5 g, 120 mmoles) en 400 ml de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente resultante se evaporó a sequedad. El crudo se cristalizó de acetato de etilo para obtener 2.9 g del producto. Otros 0,4 g del producto se obtuvieron por tratamiento de las aguas madres. El rendimiento global del compuesto (2R, 3S)-N-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidín-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida fue 3,3 g (rendimiento 67% del teórico).
- 25

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3262, 3080, 1678, 1495, 1200, 1080, 799,

- $^1\text{H}$  RMN ( $\text{d}_6\text{-DMSO} + \text{TFA}$ ,  $\delta$ ) : 1,0 (d,  $J=5,6$ Hz, 3H), 3,95, dd,  $J=6,8$  y 17,9Hz, 1H), 4,3 (2dd, 2H), 4,6 (dd,  $J=6,8$  y 13,2Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 8H), 9,8 (d,  $J=5,3$ Hz, 1H).
- 30

**Ejemplo 3****(2R, 3S)-1-[Bis-(4-clorofenilo)metil]-2-metil-azetidin-3-il amina**

- 5 (2R, 3S)-N-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida (2,8 g, 6,7 mmoles ) se suspendió en una solución de hidróxido sódico (25 ml,  $\approx$  60 mmoles) y 60 ml de etanol y se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), observándose la disolución gradual hasta obtener una solución transparente. Al
- 10 cabo de tres horas, se evaporó el disolvente a presión reducida y se extrajo la solución básica resultante con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. Se obtuvo (2R, 3S)-1-[Bis-(4-clorofenilo)metil]-2-metil-azetidin-3-il amina en forma de aceite (1.95 g, rendimiento 91% del teórico).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3369, 1495, 1110, 1030, 790,

- 15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0,75 (d,  $J=5,8\text{Hz}$ , 3H), 2,3 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,2, (s, 1H ), 9, 7,2-7,3 (m, 8H).

- El producto se disolvió en una solución etanólica saturada con ácido clorhídrico gas y a continuación el disolvente se evaporó para obtener la correspondiente sal de
- 20 diclorhidrato.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3380, 1488, 1094, 1014

$[\alpha]_D -35,5$  (c 1,0, MeOH)

**25 Ejemplo 5****(2S, 3R)-N-{1-[Bis-(4-clorofenilo)metil]-2-metilazetidin-3-il}-4-fluoro-benceno sulfonamida**

- 30 Se disolvió (2R, 3S)-1-[bis-(4-clorofenilo)metil]-2-metil-azetidin-3-il amina (0,15 g, 0,47 mmoles) y trietilamina (84  $\mu\text{l}$ , 0,59 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (6ml). La mezcla se enfrió en baño de hielo a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-bencen-sulfonilo (0,11 g, 0,54 mmoles) en THF (4 ml). Se retiró el baño de enfriamiento, se dejó que la mezcla de reacción se calentara

a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y se agitó hasta el día siguiente. Se extrajo el disolvente a presión reducida y el residuo se redisolvió en acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó a

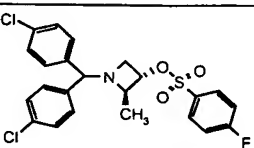
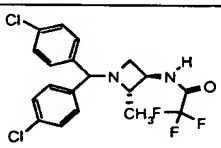
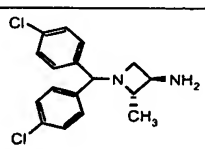
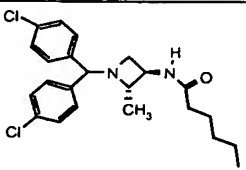
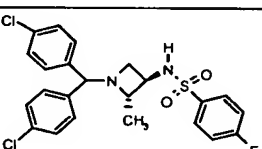
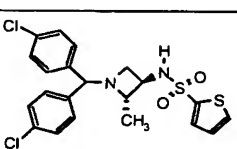
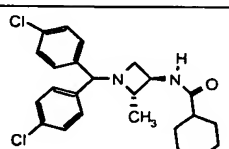
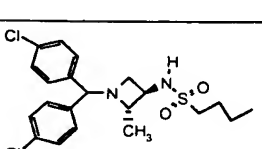
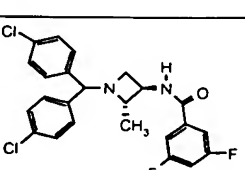
- 5 sequedad. Se obtuvo 0.16 g de (2R, 3S)-1-N-{1-[bis-(4-clorofenilo) metil]-2-metilazetidin-3-il}-4-fluorobencensulfonamida (rendimiento 75% del teórico) con un punto de fusión de 154-157 °C.

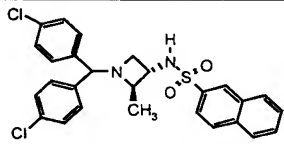
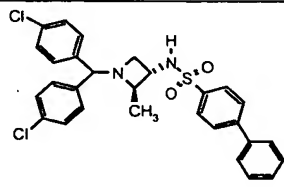
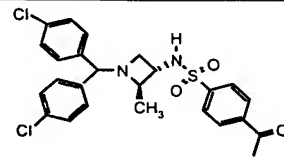
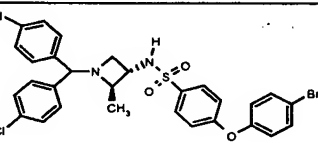
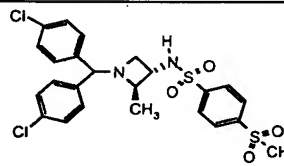
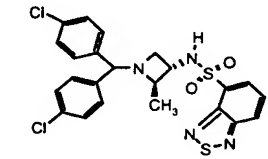
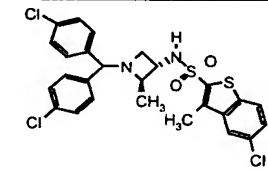
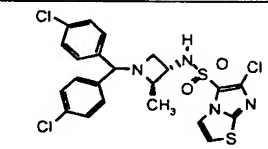
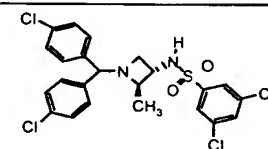
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3255, 1592, 1492, 1155, 1090, 802.

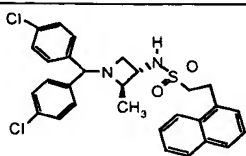
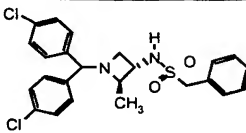
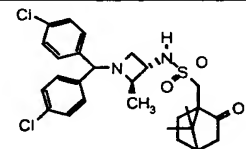
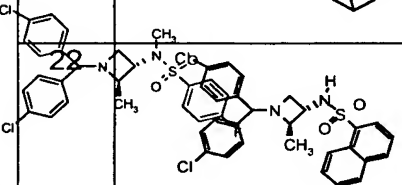
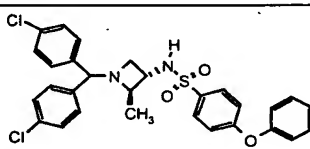
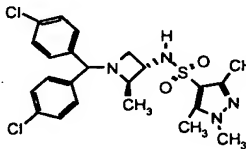
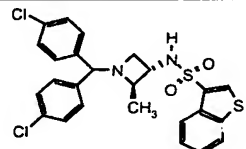
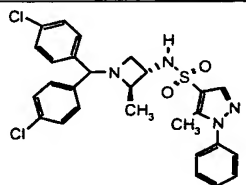
- 10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0,6 (d,  $J=5,8\text{Hz}$ , 3H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 4,2 (s, 1H), 4,8 (d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 1H), 7,1-7,25 (m, 10H), 7,8 (m, 2H).  
[  $\alpha$  ]<sub>D</sub> -61,5 (c 1,0, MeOH).

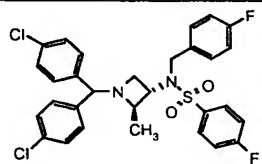
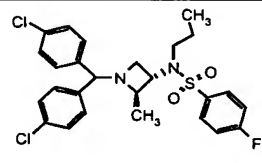
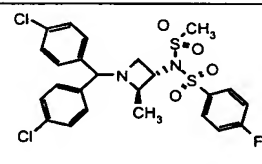
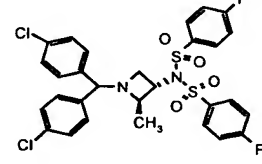
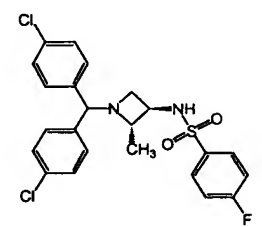
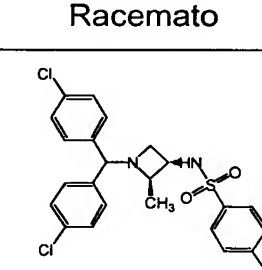
En la tabla 1 siguiente se muestran los compuestos preparados según los ejemplos  
15 1, 2, 3 y 5 indicados anteriormente. También se incluyen los ejemplos de los compuestos 4 y 6-31, preparados mediante métodos análogos.

Tabla 1:

Ej.		p.f. °C	IR (KBr, cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , δ)
1		105-107	1494, 1370, 1187, 1159, 1089, 1015	0,7 (d, J=6,2 Hz, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 10H), 7,9 (m, 2H)
2		122-127	3262, 3080, 1678, 1495, 1200, 1080, 799	(d <sub>6</sub> -DMSO+TFA, δ): 1,0 (d, J=5,6 Hz, 3H), 3,95, dd, J=6,8 y 17,9Hz, 1H), 4,3 (2dd, 2H), 4,6 (dd, J=6,8 y 13,2Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 8H), 9,8 (d, J=5,3Hz, 1H)
3		134-136	3369, 1495, 1110, 1030, 790	0,75 (d, J=5,8Hz, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,2, (s, 1H), 9, 7,2-7,3 (m, 8H).
4		amorfo	3385, 2930, 1686, 1493, 1092, 1013, 801	0,85(m,6H), 1,3(m,4H), 1,6(m,2H), 2,1(t,J=7,5Hz,2H), 2,4(t,J=7,5Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,6(t,J=7,5Hz, 1H), 4,1(m,1H), 4,3(s,1H), 5,4(d,J=6,8Hz,1H), 7,2(m,8H)
5		154-157	3255, 1592, 1492, 1155, 1090, 802	0,6 (d, J=5,8 Hz, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 4,2 (s, 1H), 4,8 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,1-7,25 (m, 10H), 7,8 (m, 2H)
6		72-76	3262, 1489, 1155, 1089, 1014, 804	0,65(d,J=6,2Hz,·H), 2,4(t,J=7,4 Hz,1H), 3,0(m,1H), 3,4-3,55(m, 2H), 4,2(s,1H),4,9(d,J=8,8Hz, 1H),7(t,J=4,0,4,7Hz,1H),7,2(m,8 H),7,6(m,2H)
7		65-68	3293, 2929, 1638, 1542, 1489, 1089, 1014	0,8(d,J=6,2Hz,3H), 1,2(m, 6H), 1,4(m,4H), 2,0(t,1H), 2,45 (t,J=7,5 Hz,1H), 2,9(m, 1H), 3,6(t,J=7,1Hz,1H),4,25(s,1H),5, 5(d,J=7,9,1H), 7,3(m, 8H)
8		(HCl) 90-96	(HCl): 3422, 2961, 1496, 1330, 1143, 1093, 1014, 801	(HCl, d <sub>6</sub> DMSO): 0,8-1,6(m,10H), 3,0(m,2H), 3,6-3,9(m,2H), 4,1-4,5(m,2H), 5,8(b,1H), 7,5-8,0(m,9H), 12,2(b,1H)
9		57-60	3293, 1638, 1596, 1544, 1489, 1332, 1089, 803	0,9 (d, J=5,8Hz, 3H), 2,6 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,3 (m+s, 2H), 6,1 (b, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,2 (m, 10H)

10		156-160	3231, 1488, 1330, 1159, 1086, 1013, 811	0,55(d,J=6,2Hz,3H), 2,35(t, J=7,6Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,4-3,6 (m,2H), 4,1(s,1H), 4,9(d,J=9 Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,6(m,2H), 7,7(m,1H), 7,9(m,3H), 8,4(s,1H)
11		145-148	3220, 1590, 1488, 1321, 1161, 1089, 801	0,6(d,J=6,2Hz,3H), 2,4(t,J=7,3 Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,5(m,2H), 4,2(s,1H), 4,9(d,J=8,8Hz,1H), 7,2 (m,8H), 7,4(m,3H), 7,6(m,2 H), 7,7(m,2H), 7,9(m,2H)
12		177-180	3224, 1694, 1489, 1164, 1088, 804	0,6(d,J=6,1Hz,3H), 2,3(t,J=7,3 Hz,1H), 2,6(s,3H), 2,9(m,1H), 3,4(m,2H), 4,2(s,1H), 4,9(d,J=9 Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,9(d,J=7 Hz,2H), 8(d,J=7Hz,2H)
13		115-119	3220, 1578, 1481, 1246, 1157, 1090, 1012, 803	0,6(d,J=6,2Hz,3H), 2,3(m,1H), 2,9(m,1H), 3,4(m,2H), 4,2(s, 1H), 4,7(d,J=8,6Hz,1H), 6,9(d, J=9Hz,2H), 7(d,J=9Hz,2H), 7,2 (m,8H), 7,5(d,J=9Hz,2H), 7,8(d,J=9Hz,2H)
14		202-204	3239, 1490, 1321, 1167, 1091, 1014, 741	0,65(d,J=6,1Hz,3H), 2,4(m,1 H), 2,9(m,1H), 3,1(s,3H), 3,4(m, 2H), 4,2(s,1H), 4,8(d,J=8,5Hz, 1H), 7,2(m,8H), 8(2d,J=8,4Hz, 4H)
15		76-80	3288, 1523, 1489, 1335, 1159, 1089, 804	0,45 (d, J=6Hz, 3H), 2,3 (t,J=7,5Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,3 (t,J=7,5Hz,1H), 3,5(m,1H), 4,1 (s,1H), 5,6 (d,J=8,6Hz,1H), 7,2 (m,8H), 7,7 (dd,J=7 y 9Hz,1H), 8,2 (m,2H)
16		105-108	3233, 1488, 1338, 1157, 1087, 799	0,6 (d,J=5,9Hz,3H), 2,4 (t,J=7,5Hz,1H), 2,6(s,3H), 3(m,1H), 3,4-3,6(m,2H), 4,2(s,1H), 5,1(d,J=9,3Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,4(d,J=8,5Hz,1H), 7,7(m,2H)
17		164-169	3448, 1489, 1459, 1340, 1250, 1178, 1142, 1089,	0,6(d,J=6,1Hz,3H), 2,5(m,1H), 3(m,1H), 3,5(m,2H), 4,2(s,1H), 5,2(d,J=8,1Hz,1H), 7(d,J=4,6 Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,9(d, J=4,6Hz,1H)
18		144-146	3293, 1569, 1489, 1334, 1166, 1140, 1089, 803	0,65(d,J=6Hz,3H), 2,4(m,1H), 3(m,1H), 3,5(m,2H), 4,2(s,1H), 4,8(d,J=8,5Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,5(s,1H), 7,7(s,2H)

19		123-128	3263, 1489, 1320, 1150, 1088, 1014, 805	0,7(d,J=6Hz,3H), 2(t,J=7,5Hz,1H), 2,7(m,1H), 3,3-3,6(m,6H), 4(s,1H), 4,3(d,J=9Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,3-7,5(m,4H), 7,7(d,J=7,7Hz,1H), 7,8(d,J=7,2Hz,1H), 7,9(d,J=7,5Hz,1H)
20		117-118	3319, 1489, 1328, 1167, 1136, 1090, 804	0,7(d,J=6Hz,3H), 2,4(t,J=7,5Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,35(m,1H), 3,5(t,J=7,5Hz,1H), 4,2(s,1H), 4,3(d,J=9,3Hz,1H), 7,2-7,4(m,13H)
21		65-67	3279, 2961, 1743, 1489, 1331, 1147, 1089, 804	0,8(m,6H), 0,9(d,J=7,2Hz,3H), 1,4(m,1H), 1,8-2,2(m,5H), 2,4(m,1H), 2,6(m,1H), 2,9-3,3(m,3H), 3,7(m,2H), 4,3(s,1H), 5,8(m,1H), 7,2(m,8H)
22		171-174	3292, 1489, 1328, 1162, 1135, 1089, 1015, 800	0,4(d,J=6Hz,3H), 2,2(t,J=7,5Hz,1H), 2,8(m,1H), 3,3(t,J=7,5Hz,1H), 3,4(m,1H), 4,1(s,1H), 5(d,J=9,4Hz,1H), 7,15(m,8H), 7,5-7,7(m,3H), 7,9(d,J=8Hz,1H), 8(d,J=7,7Hz,1H), 8,25(d,J=7,3Hz,1H), 8,5(d,J=8,1Hz,1H)
23		160-162	3225, 1583, 1488, 1323, 1244, 1159, 1091, 803	0,6(d,J=6,3Hz,3H), 2,3(m,1H), 2,9(m,1H), 3,4(m,2H), 4,2(s,1H), 4,8(d,J=8,7Hz,1H), 7(m,3H), 7,2(m,10H), 7,4(m,2H), 7,75(d,J=8,8Hz,2H)
24		173-175	3290, 1490, 1323, 1152, 1088, 803	0,65(d,J=6Hz,3H), 2,3(s,3H), 2,4(m,4H), 2,9(m,1H), 3,4(m,1H), 3,5(t,J=7,1Hz,1H), 3,7(s,3H), 4,2(s,1H), 4,7(d,J=9,3Hz,1H), 7,2(m,8H)
25		192-197	3295, 1489, 1334, 1159, 1088, 800, 753	0,5(d,J=6Hz,3H), 2,3(t,J=7,5Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,4(t,J=7,4Hz,1H), 3,5(m,1H), 4,1(s,1H), 5(d,J=8,9Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,5(m,2H), 7,9(d,J=7,1Hz,1H), 8,2(d,J=8,6Hz,1H)
26		173-176	3233, 3155, 1501, 1488, 1327, 1156, 1089,	0,7(d,J=6Hz,3H), 2,4(m+s,4H), 3(m,1H), 3,5(m,2H), 4,2(s,1H), 4,9(d,J=7,7Hz,1H), 7,2-7,4(m,10H), 7,5(m,3H), 7,8(s,1H)
27		182-186	1591, 1491, 1347, 1166, 1086, 1012	0,7(d,J=6,1Hz,3H), 2,6(s,3H), 2,8(t,J=7Hz,1H), 3,2(m,1H), 3,4(m,2H), 4,3(s,1H), 7,1-7,3(m,10H), 7,7(m,2H)

28		75-78	1592, 1509, 1493, 1349, 1220, 1156, 1089,	0,6(d,J=5,9Hz,3H), 2,6(t,J=7,5 Hz,1H), 3(m,1H), 3,2(t,J=7,6 Hz,1H), 3,9(m,1H), 4(s,1H), 4,4 (s,2H), 7-7,3(m,14H),7,8(m,2H)
29		91-97	2967, 1592, 1492, 1351, 1157, 1088, 1014, 804	0,7(d,J=6Hz,3H), 0,9(t,J=7,3 Hz,3H), 1,6(m,2H), 2,7(t,J=7,7 Hz,1H), 3(m,2H), 3,2(m,1H), 3,4(t,J=7,2Hz,1H), 3,7(m,1H), 4,3 (s,1H), 7,1-7,3(m,10H), 7,7(m,2H)
30		amorfo	1592, 1493, 1370, 1169, 1157, 1088	0,6(d,J=6,3Hz,3H), 3,3(t,J=7,5 Hz,1H), 3,35(s,3H), 3,45(t,J= 8,1Hz,1H), 3,9(m,1H), 4,4(m, 1H), 4,5(s,1H), 7,2(m,10H), 8(m,2H)
31		60-64	1591, 1493, 1376, 1175, 1154, 1087, 838	0,5(d,J=6Hz,3H), 3,3-3,4(m,2H), 4(m,1H), 4,3(m,1H); 4,5(s,1H), 7,2(m,12H), 8(m,4H),
32	 Racemato	154- 157	3238, 1591, 1490, 1325, 1157, 1090, 802	0,6(d,J=6Hz,3H), 2,3(m,1H), 2,9(m,1H), 3,4(m,2H); 4,2(s,1H), 4,75(d,J=7,6Hz, 1H), 7,1-7,25(m,12H), 7,8 (m, 2H)
33	 (2R, 3S)	154- 158	3254, 1593, 1492, 1154, 1329, 1090, 803	0,5(d,J=6Hz,3H), 2,3(m,1H), 2,9(m,1H), 3,4(m,2H); 4,1(s,1H), 4,7(d,J=8,9 Hz,1H), 7,1-7,2 (m,12H), 7,8 (m, 2H)

**Datos farmacológicos:****I. Determinación in-vitro de la afinidad por los receptores CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>**

- 5 La afinidad de los compuestos azetidínicos sustituidos por los receptores CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> se determina según se ha descrito anteriormente. En la tabla II siguiente se muestran algunos de los valores obtenidos:

Tabla II:

Compuesto según el Ejemplo	Receptor CB <sub>1</sub> Radioligando:[ <sup>3</sup> H]- CP55940		Receptor CB <sub>2</sub> Radioligando:[ <sup>3</sup> H]-CP55940	
	% Inhibición 10 <sup>-6</sup> M	K <sub>i</sub> (nM)	% Inhibición 10 <sup>-6</sup> M	K <sub>i</sub> (nM)
1	60%	---	---	---
5	59%	264	4,6%	---
6	66%	---	13,5%	---
14	82%	---	---	---
15	66%	---	---	---
18	95%	---	---	---
25	87%	---	---	---
33	71%	---	---	---

## II. Sistema de bioensayo in-vivo para la determinación de la actividad cannabinoide

La determinación in-vivo de la actividad cannabinoide se realizó según se ha

- 5 descrito anteriormente. En la tabla III siguiente se muestran algunos de los valores obtenidos:

Tabla III:

Compuesto según el ejemplo:	Dosis administrada: 5 mg/kg i.v. Efecto agonista				Dosis administrada 5 mg/kg i.v. antes de Win 55212-2 a una dosis de 1,25 mg/kg i.v. Efecto antagonista			
	A	B	C	D	A	B	C	D
1	5	0	0	0	46	100	47	20
5	2	0	0	0	77	100	71	57
6	0	0	0	0	32	32	51	46
14	16	0	0	0	12	71	14	9
15	14	0	0	0	72	100	57	71

i.v. intravenoso

A: Test en placa caliente

B: Hipotermia

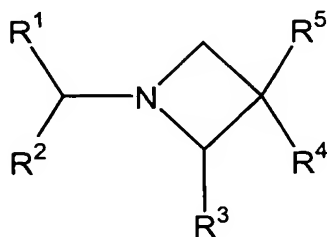
C: Catalepsia

15 D: Sedación

Como muestran los valores de la tabla III, los compuestos azetidínicos de la presente invención actúan como antagonistas de los receptores cannabinoides, particularmente de los receptores CB<sub>1</sub>.

**Reivindicaciones:**

1. Compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I,



en la cual

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R<sup>2</sup> representa un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido,

R<sup>3</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado, con la condición de que R<sup>3</sup> se enlace con el anillo azetidínico a través de un átomo de carbono,

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo lineal o ramificado, o un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido,

- 5  $R^5$  representa un grupo  $-O-SO_2-R^6$ , un grupo  $-NH-CO-R^7$ , un grupo  $-NH_2$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$ , un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$  o un grupo  $O-CO-R^{11}$ ,

- 10  $R^6$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual se puede condensar con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado,

- 20  $R^7$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado,

- 25  $R^8$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo

arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual se puede condensar con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado,

5  $R^9$  representa un grupo  $-SO_2-R^{12}$ , un grupo  $-CO-R^{13}$ , un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede ser enlazado por un grupo alquileo lineal o ramificado y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo,

15  $R^{10}$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado,

25  $R^{11}$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar

condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado,

5  $R^{12}$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o puente, y/o estar en forma de  
10 puente mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado,

15  $R^{13}$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o puente, y/o estar en forma de  
20 puente mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquileo lineal o ramificado,

25 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos  
30 correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes,

con la condición de que los compuestos de fórmula general I, donde  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno un grupo fenilo no sustituido,  $R^5$  representa un grupo  $-O-SO_2-R^6$  y  $R^6$  representa un grupo metilo, sean excluidos.

- 5 2. Compuestos, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados en que  $R^1$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alquilo  $-CO-C_{1-6}$ , un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo  $-CO-NR^A R^B-$ , un grupo  $-CO-NH-NR^C R^D$ , un grupo alquilo  $S-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-SO-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-SO_2-C_{1-6}$ , un grupo alquileo  $-C_{1-6}-$  alquilo  $S-C_{1-6}$ , un grupo alquileo  $-C_{1-6}$  alquilo  $-SO-C_{1-6}$ , un grupo alquileo  $-C_{1-6}-$  alquilo  $-SO_2-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo y un grupo alquileo  $-C_{1-6}-NR^E R^F$ ,

en el cual  $R^A$ ,  $R^B$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^A$  y  $R^B$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más, grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

- 25  $R^C$ ,  $R^D$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alquileo  $C_{1-6}-$  cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alquileo  $C_{1-6}$  alquilo  $-O-C_{1-6}$  o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo, o  $R^C$ ,  $R^D$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-NH-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CS-NH-C_{1-6}$ , un grupo oxo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquileo  $C_{1-6}-$  alquilo  $-O-C_{1-6}$  y un grupo  $-CO-NH_2$  y/o que puede contener al menos un

heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y

- 5 en el cual  $R^E$ ,  $R^F$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^E$  y  $R^F$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como
- 10 miembro del anillo,
- preferiblemente  $R^1$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un
- 15 grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo carboxi, más preferiblemente  $R^1$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un
- 20 átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, más preferiblemente aún  $R^1$  representa un grupo fenilo, que está sustituido por un átomo de cloro en la posición 4.
- 25 3. Compuestos, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizados en que  $R^2$  representa un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos
- 30 monosustituido, o un grupo ariilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un

átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alquilo  $-CO-C_{1-6}$ , un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo  $-CO-NR^A R^B$ , un grupo  $-CO-NH-NR^C R^D$ , un grupo alquilo  $S-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-SO-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-SO_2-C_{1-6}$ , un grupo alquilenos  $-C_{1-6}-$  alquilo  $S-C_{1-6}$ , un grupo alquilenos  $-C_{1-6}-$  alquilo  $C_{1-6}-SO-C_{1-6}$ , un grupo alquilenos  $-C_{1-6}$  alquilo  $-SO_2-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo y un grupo alquilenos  $-C_{1-6}-NR^E R^F$ ,

en el cual  $R^A$ ,  $R^B$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^A$  y  $R^B$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

$R^C$ ,  $R^D$ , idénticos o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alquilenos  $C_{1-6}-$  cicloalquilo  $C_{3-8}$ , un grupo alquilenos  $C_{1-6}-$  alquilo  $O-C_{1-6}$  o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo, o  $R^C$ ,  $R^D$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-O-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CO-NH-C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $-CS-NH-C_{1-6}$ , un grupo oxo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquilenos  $C_{1-6}$  alquilo  $-O-C_{1-6}$  y un grupo  $-CO-NH_2$  y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y

en el cual  $R^E$ ,  $R^F$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^E$  y  $R^F$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o

diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

- 5 más preferiblemente  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, más preferiblemente aún  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está
- 10 sustituido por un átomo de cloro en la posición 4.
4. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, caracterizados en que  $R^3$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo
- 15 cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al
- 20 menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, el cual
- 25 puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, no sustituido, más preferiblemente aún  $R^3$  representa un grupo metilo.
- 30 5. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4, caracterizados en que  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un

grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente aún  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.

- 5 6. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, caracterizados en que  $R^5$  representa un grupo  $-O-SO_2-R^6$ , un grupo  $-NH-CO-R^7$ , un grupo  $-NH_2$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$  o un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$ , preferiblemente  $R^5$  representa un grupo  $-O-SO_2-R^6$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$  o un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$ .
- 10 7. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-6, caracterizados en que  $R^6$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo
- 15 menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, o un grupo ariilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular
- 20 mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^6$  representa un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  opcionalmente al menos monosustituido o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, en el cual los respectivos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro,
- 25 un átomo de bromo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo carboxi, más preferiblemente  $R^6$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un
- 30 átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi.
8. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7, caracterizados en que  $R^7$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado,

- 5 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^7$  representa un grupo alquilo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado,
- 10 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$  saturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente  $R^7$  representa un grupo alquilo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$  saturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, en el cual en cada caso los
- 15 sustituyentes se seleccionan, independientemente unos de otros, del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi.
- 20 9. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-8, caracterizados en que  $R^8$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o en
- 25 forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^8$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado
- 30

con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^8$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún  $R^8$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo.

10. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9, caracterizados en que  $R^9$  representa un grupo  $-SO_2-R^{12}$ , un grupo  $-CO-R^{13}$ , un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que

puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede estar enlazado por un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado y/o en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$ , preferiblemente  $R^9$  representa un grupo  $-SO_2-R^{12}$ , un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-2}$ , más preferiblemente  $R^9$  representa un grupo  $-SO_2-R^{12}$ , un grupo alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo fenilo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-2}$  y/o estar sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

11. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10, caracterizados en que  $R^{10}$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^{10}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo

de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^{10}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún  $R^{10}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo.

12. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-11, caracterizados en que  $R^{11}$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o en

forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^{11}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^{11}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún  $R^{11}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un

átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo.

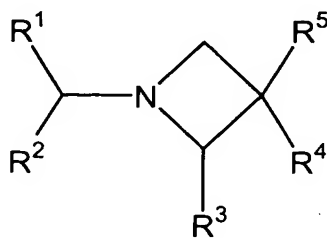
- 5 13. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-12, caracterizados en que  $R^{12}$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo
- 10 cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o en
- 15 forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^{12}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$ , saturado o insaturado, que puede estar
- 20 opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía
- 25 un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^{12}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo
- 30 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más

preferiblemente aún  $R^{12}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo.

14. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-13, caracterizados en que  $R^{13}$  representa un grupo alifático  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, preferiblemente  $R^{13}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$ , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual

puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, más preferiblemente  $R^{13}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún  $R^{13}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-3}$ , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo.

15. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-14 de fórmula general I,



I

en la cual

- 5  $R^1$  representa un grupo fenilo, que está monosustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en la posición 4 del anillo fenilo,
- $R^2$  representa un grupo fenilo, que está monosustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en la posición 4 del anillo fenilo,
- 10  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, no sustituido, preferiblemente un grupo metilo,
- $R^4$  representa un átomo de hidrógeno,
- 15  $R^5$  representa un grupo  $-O-SO_2-R^6$ , un grupo  $-NH-CO-R^7$ , un grupo  $-NH_2$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$ , o un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$
- $R^6$  representa un anillo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,
- 20  $R^7$  representa un grupo alquilo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, un grupo alquilo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, que está al menos parcialmente fluorado, un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno o más átomos de flúor,
- 25  $R^8$  representa un grupo alquilo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado,
- 30 un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo fenilo no sustituido, un grupo formilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo bencilo y un grupo fenoxi, que está opcionalmente monosustituido por un átomo de bromo en su posición 4,

un grupo naftilo, que puede enlazarse vía un grupo metileno o etileno,

5 un grupo benzo[b]tiofeno, que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo y/o uno o más átomos de cloro,

un grupo pirazol, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo fenilo,

10 un grupo imidazo[2,1-b]tiazol, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de cloro,

un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol, un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, o un grupo bencilo,

15  $R^9$  representa un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , preferiblemente un grupo metilo, un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro, un grupo bencilo, en el cual el anillo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro, o un grupo  $-SO_2-R^{12}$ ,

20  $R^{10}$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,

25  $R^{12}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , preferiblemente un grupo metilo, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,

30 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

16. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-15, seleccionados del grupo consistente en

- 5 [1] Éster del ácido 4-fluoro-bencensulfónico 1-[ bis-(4-cloro-fenil)-metil]-trans-2-metil-3-azetidinol,
- [2] N-((2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida,
- 10 [3] (2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-3-aminoazetidina,
- [4] Amida {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido hexanoico,
- 15 [5] N-((2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il)-4-fluoro-bencensulfonamida,
- [6] Amida {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 2-tiofen sulfónico
- 20 [7] Amida {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido ciclohexancarboxílico,
- [8] Amida {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido butan-1-sulfónico,
- 25 [9] N-((2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il)-3,5-difluoro-benzamida,
- 30 [10] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido naftalen-2-sulfónico,
- [11] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido bifenil-4-sulfónico,

[12] 4-Acetil-N-{trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-bencensulfonamida,

5 [13] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-(4-bromo-fenoxi)-bencensulfonamida,

[14] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-metilsulfonil-bencensulfonamida,

10 [15] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfónico,

15 [16] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico,

[17] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico,

20 [18] N-{ trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-3,5-dicloro-bencensulfonamida,

[19] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 2-naftaleno-1-il- etansulfónico,

25 [20] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-fenilo-metilsulfonamida,

[21] N-{ trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-il)-metilsulfonamida,

30 [22] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido naftaleno-1-sulfónico,

[23] N-{<sup>8</sup> trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-fenoxi-bencensulfonamida,

5 [24] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,

[25] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico,

10 [26] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfónico,

[27] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-metil-4-fluorobencensulfonamida,

15

[28] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-(4-fluorobencil)-4-fluorobencensulfonamida,

20 [29] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-propil-4-fluorobencensulfonamida,

[30] N-{trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-4-fluorobencensulfonamida,

25 [31] N-{trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-bis (4-fluorobencensulfonamida),

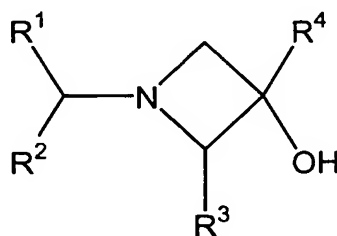
[32] N-((trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il)-4-fluorobencensulfonamida, y

30

[33] N-((2R,3S)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il)-4-fluorobencensulfonamida

opcionalmente en forma de un N-óxido, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

17. Procedimiento para la preparación de compuestos azetidínicos sustituidos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, caracterizado en que al menos un compuesto de fórmula general II



II

en la cual R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> o X<sup>2</sup>-CO-R<sup>11</sup>, en la cual R<sup>6</sup> y R<sup>11</sup> tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son grupos salientes, en un medio de reacción, opcionalmente en presencia de al menos una base, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R<sup>5</sup> representa un grupo -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> o un grupo -O-CO-R<sup>11</sup>, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

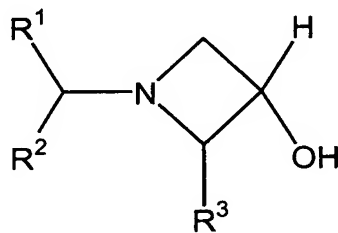
y opcionalmente al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente, en el cual R<sup>5</sup> representa un grupo -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> o un grupo -O-CO-R<sup>11</sup>, reacciona con amoníaco para obtener un compuesto de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R<sup>5</sup> representa un grupo -NH<sub>2</sub>, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

y opcionalmente al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente, en el cual R<sup>5</sup> representa un grupo -NH<sub>2</sub>, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X<sup>3</sup>-COR<sup>7</sup>, X<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup> o X<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, en la cual R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-15 y

$X^3$ ,  $X^4$  y  $X^5$  representan grupos salientes, en un medio de reacción, opcionalmente en presencia de al menos una base, para obtener un compuesto de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual  $R^5$  representa un grupo  $-NH-CO-R^7$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$ , o un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$  con  $R^9$  representando un átomo de hidrógeno, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

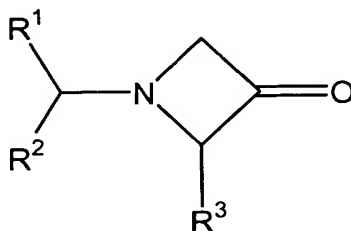
y opcionalmente al menos un compuesto de fórmula general I, en la cual  $R^5$  representa un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$  con  $R^9$  representando un átomo de hidrógeno, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general  $X^6-R^9$ , en la cual  $R^9$  tiene la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 con la excepción de un átomo de hidrógeno, y  $X^6$  representa un grupo saliente, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual  $R^5$  representa un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$ , y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

o bien, que al menos un compuesto de fórmula general III,



III

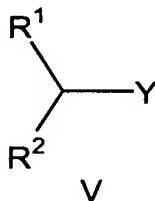
en la cual  $R^1-R^3$  tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, se oxida para obtener al menos un compuesto de fórmula general IV,



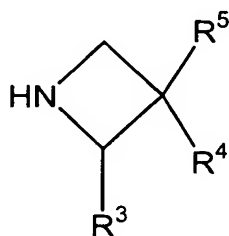
## IV

en la cual  $R^1$ - $R^3$  tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, que es opcionalmente purificada y/u opcionalmente aislada, y reacciona con al menos un compuesto de fórmula general  $R^{5a}H$ , en el cual  $R^{5a}$  representa un grupo  $-NH_2$  o un grupo  $-NHR^9$ , en el cual  $R^9$  tiene la significación indicada anteriormente, el compuesto resultante es opcionalmente purificado y/u opcionalmente aislado y opcionalmente reacciona con al menos un compuesto de fórmula general  $X^3-CO-R^7$ ,  $X^4-SO_2-R^8$  o  $X^5-SO_2-R^{10}$ , en el cual  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^{10}$  tienen la significación indicada anteriormente y  $X^3$ ,  $X^4$  y  $X^5$  representan grupos salientes, en un medio de reacción, opcionalmente en presencia de al menos una base, para obtener un compuesto de fórmula general I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, en el cual  $R^5$  representa un grupo  $-NH_2$ , un grupo  $-NH-CO-R^7$ , un grupo  $-NH-SO_2-R^8$ , o un grupo  $-NR^9-SO_2-R^{10}$ , que es opcionalmente purificado y/o aislado.

18. Procedimiento para la preparación de compuestos azetidínicos sustituidos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, caracterizado en que al menos un compuesto de fórmula general V,



en el cual  $Y$  representan un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo, y  $R^1$  y  $R^2$  tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general VI,



## VI

- 5      opcionalmente en forma de una sal, en el cual  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de una base, y el (los) compuesto(s) azetidínico(s) resultante(s) es/son opcionalmente purificado(s) y/u opcionalmente aislado(s).
- 10      19. Medicamento que comprende al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15      20. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 para la modulación de los receptores cannabinoides, preferiblemente receptores cannabinoides 1 ( $CB_1$ ), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunológico, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos de la reproducción.
- 20      21. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 para la profilaxis y/o tratamiento de las disfunciones de la ingesta alimentaria, preferiblemente seleccionadas del grupo consistente en bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), más preferiblemente obesidad.
- 25      22. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 para la profilaxis y/o tratamiento de psicosis.
- 30      23. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 para la profilaxis y/o tratamiento del abuso y/o adicción de alcohol, abuso y/o adicción de nicotina, abuso y/o adicción de drogas y/o abuso y/o adicción de medicamentos, preferiblemente el abuso y/o adicción de drogas.

24. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Morbus Alzheimer, Enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia oral tardía, trastornos bipolares, cáncer, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos, distonía, shock endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de la memoria, prurito, dolor o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.
25. Uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una ó más de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de los receptores cannabinoides, preferiblemente receptores cannabinoides 1 (CB<sub>1</sub>), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunológico, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos de la reproducción.
26. Uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de disfunciones de la ingesta alimentaria, preferiblemente seleccionadas del grupo consistente en bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), más preferiblemente obesidad.
27. Uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y

opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de psicosis.

- 5 28. Uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del abuso y/o adicción de alcohol, abuso y/o adicción de nicotina, abuso y/o adicción de drogas y/o abuso y/o adicción de medicamentos, preferiblemente el abuso y/o adicción
- 10 de drogas.
- 15 29. Uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en esquizofrenia, ansiedad,
- 20 depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Morbus Alzheimer, Enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia oral tardía, trastornos bipolares, cáncer, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos,
- 25 distonía, shock endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de la memoria, prurito, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.

**Resumen**

La presente invención se refiere a compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), a métodos para su preparación, a medicamentos que comprenden estos  
5 compuestos así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de humanos y animales.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

